RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE IN DER PHARMAZIE

Untersuchungen zur quantitativen Auswertung und
Anforderungen an Apparatur und Probe

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Maasz
aus Stuttgart

1986

RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE IN DER PHARMAZIE

Untersuchungen zur quantitativen Auswertung und
Anforderungen an Apparatur und Probe

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Maasz
aus Stuttgart

1986

Tag der mündlichen Prüfung:	03.02.1986
Dekan:	Prof. Dr. K.-A. Kovar
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Graf
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. J. Roth

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Graf für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Dr. C. Beyer danke ich für seine Anregungen beim Entstehen dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Prandl, Direktor des Kristallographischen Instituts der Universität Tübingen, für die Arbeitsmöglichkeit am Philips Zählrohrgoniometer.

Ich danke außerdem allen Angehörigen des Kristallographischen Instituts für ihr freundliches Entgegenkommen und ihre für mich sehr hilfreichen Diskussionen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. J. Strähle, Lehrstuhl für Anorganische Chemie I, für die Leihgabe des Kristalloflex 4.

Ich danke allen Angehörigen des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie für die Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft.

INHALTSVERZEICHNIS

TEIL A - EINLEITUNG, THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung - Sinn und Ziel der Arbeit 1

2. Einführung - Kristallographie in der Pharmazie 2

2.1. Der Ordnungsgrad - Kenngröße der Molekulargalenik 4

2.2. Meßverfahren 5

2.2.1. Dichtemethode 6

2.2.2. Thermoanalytische Verfahren

(DTA, DSC, Lösungskalorimetrie, TG) 9

2.2.3. IR-Spektroskopie 12

2.2.4. Polarisationsmikroskopie 13

2.2.5. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung 14

2.2.6. Röntgenbeugung 14

3. Allgemeine Grundlagen der Röntgenbeugung 16

3.1. Charakterisierung von Röntgenstrahlen 16

3.2. Aufzeichnung von Röntgenstrahlen 18

3.3. Wechselwirkungen von Röntgenstrahlen und Materie 19

3.3.1. Absorption 19

3.3.2. Brechung 21

3.3.3. Streuung 21

3.3.4. Beugung 22

3.3.4.1. Die Laue-Gleichungen 23

3.3.4.2. Die Braggsche Reflexionsbedingung 26

3.4. Monochromatisierung von Röntgenstrahlen 30

3.5. Durchführung von Röntgenbeugungsuntersuchungen 32

3.5.1. Verfahren mit photographischer Auswertung 34

3.5.2. Zählrohrverfahren 39

3.5.3. Messung im Röntgenkleinwinkelbereich 40
3.6. Quantitative Auswertung - Bestimmung des Ordnungsgrades 41
3.6.1. Definition des Ordnungsgrades 41
3.6.2. Bestimmungsmethoden 42
4. Kritische Betrachtungen zur
quantitativen Auswertung von Röntgendiffraktogrammen 46
4.1. Einschränkungen durch das Verfahren 46
4.2. Einschränkungen durch die Probe 49
4.2.1. Teilchengröße 49
4.2.2. Probenschichtdicke 55
4.2.3. Probenoberfläche 55
4.2.4. Textureffekte 56
4.2.5. Lösungsmittelreste 60
4.3. Untersuchung von Substanzgemischen 60
4.3.1. Mikroabsorption 61
4.4. Zusammenfassung 68

VERSUCHSTEIL B - EINFLUSS DES KRISTALLHABITUS AUF DIE BILDUNG VON TEXTUREN

5. Einführung und Problemstellung 70
6. Auswahl der Modellsubstanz (ASS) 72
6.1. Grundlegende Gedanken zur Kristallisation von ASS
aus verschiedenen Lösungsmitteln 73
6.2. Zerkleinerungsverhalten der einzelnen Kristallformen 76
7. Durchführung der Röntgenbeugungsuntersuchungen 77
7.1. Präparation der Proben 77
7.2. Auswertung der erhaltenen Beugungsdiagramme 80
7.2.1. Vergleichsproben 81

7.2.2. Provokationstests ohne Aerosilzusatz 83

7.2.3. Provokationstests mit Aerosilzusatz 88

7.3. Zusammenfassung 92

8. Beschreibung der Versuche 96

8.1. Herstellung der verschiedenen Kristallformen 96

8.1.1. Kristallisation aus Ethanol - Kristallform E1, E2 96

8.1.2. Kristallisation aus Petrolether - Kristallform Pe 97

8.1.3. Kristallisation durch Phaseninversion - Kristallform Phi 97

8.2. Röntgenbeugung 98

8.3. Kristallsymmetrie von ASS - Lage der Netzebenenscharen in der Elementarzelle 99

VERSUCHSTEIL C - UNTERSUCHUNG DER AUSWERTBAREN EINDRINGTIEFE VON RÖNTGENSTRAHLEN BEI BEUGUNGSUNTERSUCHUNGEN AN PULVERFÖRMIGEN ARZNEISTOFFEN

9. Einführung und Problemstellung 100

10. Durchführung der Beugungsuntersuchung 101

10.1. Auswahl der Substanzen 101

10.2. Präparation der Proben 102

10.3. Durchführung der Messungen 103

10.4. Auswertung 103

10.4.1. Physikalische Grundlagen 103

10.4.2. Versuchsreihe 1 107

10.4.3. Vergleich mit anorganischen Substanzen 113

10.4.4. Versuchsreihe 2 117

10.5. Zusammenfassung 126

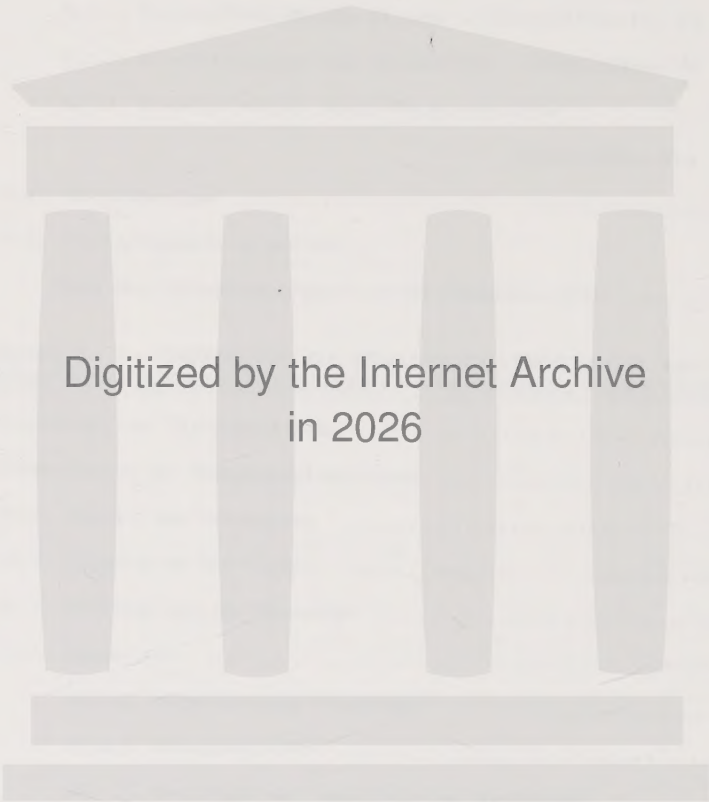
11. Beschreibung der Versuche 131

TEIL D - ANHANG

12. Glossar 133

13. Literaturverzeichnis 139

14. Lebenslauf 143


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0034

1. EINLEITUNG

Kristallographische Untersuchungsverfahren haben - besonders im Zuge der Betrachtung technologischer Eigenschaften aus molekularer Sicht ("Molekulargalenik") - in der Pharmazie immer größere Bedeutung gewonnen.

Im folgenden sollen verschiedene kristallographische Untersuchungsverfahren mit ihrem Verwendungszweck und ihren Aussagemöglichkeiten einander kurz gegenübergestellt werden. Eines der wichtigsten Verfahren ist neben den thermischen Verfahren die Röntgenbeugung. Sie ist gleichzeitig das "jüngste" in der Pharmazie verwendete Verfahren. Es wurde aus der chemisch-physikalischen Kristallographie bzw. der Mineralogie übernommen.

Die Röntgenbeugung wird in der Pharmazie als bereits bestehendes Verfahren benutzt, wobei die in der kristallographischen Literatur angegebenen Einschränkungen des Verfahrens oft nicht beachtet werden. Ebenso werden die dort aufgezeigten Aussagemöglichkeiten in der Pharmazie selten ausgeschöpft.

Da die chemisch-physikalische Kristallographie mit ganz anderen Zielsetzungen und Stoffen arbeitet als die Pharmazie, haben Faktoren, die dort die Aussagefähigkeit des Untersuchungsverfahrens stark einschränken, in der Pharmazie oft eine geringere Bedeutung, während Faktoren, die in der chemisch-physikalischen Kristallographie von untergeordneter Bedeutung sind (wie zum Beispiel die Präparationstechnik), in der Pharmazie sehr an Gewicht gewinnen.

Das Ziel des theoretischen Teiles A dieser Arbeit ist daher, die in der physikalischen und kristallograpischen Literatur verstreu-

ten, für die Pharmazie wichtigen Informationen zusammenzufassen, mit eigenen Erfahrungen und Erkenntnissen zu vervollständigen und die Bedeutung verschiedener Einflußfaktoren bei Röntgenbeugung an organischen Stoffen darzustellen. Sie sollen so für pharmazeutische Anwender besser nutzbar gemacht werden.

Im Versuchsteil B dieser Arbeit sollen Fehler bei der Auswahl des Probenmaterials und der Probenpräparation aufgezeigt werden.

Im Teil C werden die Aussagemöglichkeiten der Röntgenbeugungsanalyse an pulverförmigen organischen Arzneistoffen untersucht. Diese Untersuchung soll bestehende Fragen klären und zu einem verbesserten Verständnis der Röntgenbeugung beitragen, so daß Fehlerquellen erkannt und vermieden werden können.

2. EINFÜHRUNG - KRISTALLOGRAPHIE IN DER PHARMAZIE

Nachdem Modifikationsumwandlungen polymorpher pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe und ihre Einflüsse auf die verschiedenen Bereiche der pharmazeutischen Technologie und der Biopharmazie bekannt waren, bildete sich nach den Veröffentlichungen von Hüttenrauch ab 1975 (1) ein weiteres Arbeitsgebiet, die sogenannte Molekulargalenik. Sie versucht, die größtenteils makroskopisch oder empirisch gefundenen Eigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe sowie das Verhalten dieser Stoffe bei der technologischen Verarbeitung auf molekularer Ebene zu erforschen und zu erklären. Vor allem die pharmazeutische Technologie bedient sich bei ihrer Forschung kristallographischer Untersuchungsverfahren.

Die Einflüsse der Polymorphie betreffen sowohl die Biopharmazie

als auch die pharmazeutische Technologie. So sind in der Biopharmazie z. B. die Lösungsgeschwindigkeit und oft auch die Löslichkeit von Modifikationen wenig wasserlöslicher Wirkstoffe verschieden, bei gut wasserlöslichen Wirkstoffen (z.B. Insulin) kann durch Verwendung bestimmter Kristallformen (z.B. Mischkristalle) eine gewisse Retardierung erreicht werden. Weiter hat die Polymorphie Einflüsse auf die physikalische (z.B. das Partikelwachstum in Suspensionen, die Umkristallisation in Lösungen, die Hygroskopizität) und die chemische Stabilität (Oxidation, chemische Inkompatibilitäten) und somit auch auf die Lagerung von Arzneiformen. Auch die Injizierbarkeit von Kristallsuspensionen ist stark von der Kristallform abhängig.

An technologischen Gesichtspunkten sind vor allem die Fließeigenschaften und die Tablettierbarkeit von Pulvern, die Rekristallisation nach mechanischer Belastung sowie die Festigkeit und das Nachhärten von Suppositorien und Tabletten zu nennen (2-6).

In der Polymorphieforschung werden hauptsächlich qualitative kristallographische Untersuchungen durchgeführt.

Die Molekulargalenik untersucht dagegen überwiegend quantitativ. Eine Analyse des kristallinen Feinbaus von festen Wirk- und Hilfstoffen ermöglicht die Deutung und - in Grenzen - die Vorhersage ihrer physikalischen, chemischen und technologischen Eigenschaften. Sie kann die Beeinflussung der Stoffe durch Wärme und mechanische Belastung sowie Wechselwirkungen mit anderen Stoffen bei der Verarbeitung aufzeigen und damit Wege zur Herstellung von Stoffen mit verbesserten technologischen Eigenschaften oder Wege zur besseren Verarbeitung existierender Stoffe aufzeigen.

2.1. Der Ordnungsgrad - Kenngröße der Molekulargalenik

In der Molekulargalenik interessiert vor allem die "Aktivierung" der Feststoffe, i.e. die Störung des Kristallgitters bis hin zu den energiereichsten amorphen Zuständen. Aufgrund ihres hohen Energiegehalts können amorphe Stoffe nur metastabil sein. Es interessiert deshalb vor allem der Grad der "Aktivierung", d.h. der Grad der Ordnung bzw. Fehlordnung des Kristallgitters. Hüttenrauch faßte 1978 alle die Molekulargalenik betreffenden Gesichtspunkte in einem Übersichtsartikel zusammen (7). Auch andere Autoren weisen auf den Ordnungsgrad als einen wichtigen Parameter in der Arzneiformung hin (8-11).

Der Ordnungsgrad wird oft auch synonym als Kristallinitätsgrad oder Kristallinitätsindex bezeichnet, gebräuchlich ist die Abkürzung KI. Definitionsgemäß entspricht ein KI von 1,0 oder 100% einem vollkommen kristallinen, ein KI von 0 einem vollständig amorphen Stoff. Vollkommen kristallin bedeutet hierbei, daß im Kristallgitter keine Störungen vorliegen, die Anordnung der Gitterbausteine ist perfekt. In einem amorphen Stoff existiert dagegen nur eine geringe Nah- und keine Fernordnung der Gitterbausteine. Ein KI von 0,7 oder 70% bedeutet dann, daß in der Probe ein Mengenanteil von 70% kristalliner Substanz neben 30% amorpher Substanz vorliegt, bzw. daß die Ordnung des vorliegenden Kristallgitters zu 30% gestört ist.

Welche Folgen hat nun ein herabgesetzter Ordnungsgrad?

Durch Erniedrigung des KI kann die Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe erhöht werden. Da durch die Verminderung der Gitterkräfte die Lösungstension der Stoffe mit erniedrigtem

KI erhöht ist, werden vorübergehend lokal stark übersättigte Lösungen erhalten. Ziel einer Herabsetzung des KI kann also eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Arzneistoffe sein, auch eine Verbesserung der pharmakologischen Aktivität ist bei manchen Wirkstoffen möglich (z.B. Novobiocin (12)).

Die Einflüsse auf technologische Prozesse sind wesentlich vielfältiger: Durch die erhöhte Oberflächenenergie bei erniedrigtem KI ist in Suspensionen das Kornwachstum verstärkt, die Agglomerations- und Aggregationsneigung von Pulvern wird oft erhöht; Haftfähigkeit, Mischbarkeit, Benetzbarkeit, Aufsaug- und Quellvermögen von Pulvern werden ebenfalls verändert. Durch eine Verminderung der Kristallhärte und damit vermehrte Plastizität kann die Tablettierbarkeit eines Pulvers verbessert werden, die Tablettenfestigkeit nimmt zu.

Wirk- und Hilfsstoffe mit erniedrigtem Ordnungsgrad zeigen ein erhöhtes Adsorptionsvermögen, infolgedessen zum Teil auch eine verstärkte Hygroskopizität. Da außerdem die chemische Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird, kann es auch leichter zu chemischen und physikalischen Inkompatibilitäten kommen.

Der KI kann sich während der Verarbeitung von Feststoffen durch mechanische Belastung (Mahlen, Verpressen), Wärme (beim Trocknen), Komplexbildungs- oder Fällungsreaktionen ändern und so die Qualität des Endprodukts verändern.

2.2. Meßverfahren

Der KI läßt sich nur durch quantitative kristallographische Untersuchungen bestimmen. Bei makromolekularen Stoffen, die meist nur partiell geordnet vorliegen, sind Untersuchungen des Ord-

nungsgrades seit langem üblich, während sie für niedermolekulare, organische Verbindungen bisher nur wenig durchgeführt wurden. Aus der Polymerchemie sind folgende Bestimmungsverfahren bekannt:

- Röntgenstrahlbeugung
- Messung der Schmelz- und Lösungswärme
- Messung der Dichte
- Messung des Adsorptionsvermögens (z.B. von schwerem Wasser)
- IR- und NMR-Spektroskopie
- Polarisations- und Rasterelektronenmikroskopie

Die für den KI ermittelten Werte sind abhängig vom verwendeten Bestimmungsverfahren und stellen somit keine absoluten, sondern relative, auf das jeweilige Bestimmungsverfahren bezogene, Werte dar. Mehrere Autoren empfehlen deshalb, verschiedene Bestimmungsverfahren zu kombinieren (11,13-17). Aus diesem Grund wird auch z.T. zwischen Röntgen-, Dichte- und Infrarotkristallinität unterschieden (17,18).

2.2.1. Dichtemethode

Die Dichte fester Stoffe ist direkt abhängig von den Dimensionen der Elementarzelle des Kristallgitters. Verschiedene Modifikationen desselben Stoffes weisen infolgedessen verschiedene Dichten auf. Bei Störung des Kristallgitters kommt es zu einer Aufweitung und Verzerrung der betroffenen Elementarzellen. Stoffe mit gestörtem Kristallgitter nehmen deshalb einen größeren Raum ein als streng geordnete, vollkommen kristalline Proben. Die wahre Dichte einer amorphen Probe ist also immer geringer als die Dichte einer Kristallmodifikation derselben Substanz. Dadurch ist es möglich, den KI durch Dichtemessung zu bestimmen (7).

Bei der von Steurer und Katheder (18) beschriebenen Schwebemethode wird die Probensubstanz in einer Flüssigkeit suspendiert, deren Dichte durch Erwärmen solange verändert wird, bis die Probe schwebt (19).

Low und Richards (20) verwenden eine Flüssigkeitssäule, in der mittels zweier mischbarer Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichte ein Dichtegradient aufgebaut wird. Die Probe sinkt in dieser Säule soweit ab, bis sie ein mit ihrer Dichte übereinstimmendes Dichteniveau erreicht hat.

Auch die Zugabe einer zweiten, mit der Suspendierflüssigkeit mischbaren Flüssigkeit anderer Dichte bis zum Schweben der Probe wird in der Literatur beschrieben ((21), s. auch Bestimmung der relativen Dichte von Wachs im DAB 8).

Enthält die Probensubstanz geschlossene oder sehr enge Poren, so muß sie vor der Messung soweit zerkleinert werden, daß diese Poren zerstört werden und das Meßergebnis nicht verfälscht wird. Durch eine Zerkleinerung sind jedoch Veränderungen des KI möglich, selbst wenn sie im späteren Suspensionsmedium vorgenommen wird.

Die Dichteverfahren zeichnen sich durch einen geringen Aufwand bei recht genauen Ergebnissen aus. Allerdings bestehen einige grundlegende Bedenken gegen die Anwendung dieser Methode:

1. Obwohl eine Änderung des Kristallinitätsgrades immer eine Änderung der Dichte zur Folge hat, kann aus der Dichteänderung einer Substanz nicht automatisch auf eine Änderung des KI geschlossen werden. Eine Dichteänderung kann auch andere Ursachen haben: z.B. Adsorption von Wasser an den Oberflächen oder Verlust von Kristallwasser. Bei Modifikationsumwandlungen, z.B. nach

mechanischer Bearbeitung, ergibt die Dichteänderung einer Probe keinerlei Aussagen über den KI, da sich verschiedene Modifikationen in der Packungsdichte ihrer Elementarbausteine unterscheiden, vor allem wenn die Typen der Elementarzellen verschieden sind (7). Infolge mechanischer Belastung ablaufende chemische Reaktionen (z.B. Oxidation, Gasabgabe) ergeben eine neue Substanz anderer Dichte; mit den Dichtemethoden sind solche Zersetzungsprodukte nicht in jedem Fall erkennbar.
Es läßt sich also nicht immer eine lineare Abhängigkeit der (scheinbaren) Dichte vom KI beschreiben, da Dichteänderungen auch durch eine Vielzahl anderer Vorgänge bewirkt werden können.

2. Die Sorption von Wasser an der Oberfläche einer Probe ist vom KI der Probe abhängig (7). Sie nimmt i.a. mit steigendem KI ab. Aus der Sorption von Wasser (Luftfeuchtigkeit !) an der Probenoberfläche ergeben sich folgende Probleme:
Das sorbierte Wasser kann eine Phasenumwandlung (amorph - kristallin oder zwischen verschiedenen Kristallmodifikationen) begünstigen. Die Größe der sorbierten Wasserschicht ist nicht reproduzierbar, bei der Dichtebestimmung in einem lipophilen Medium geht sie aber mit in die Messung ein.

3. Enthält eine Substanz Kristallwasser, wie z.B. die in der Pharmazie viel verwendete Lactose, bewirkt der Entzug von Kristallwasser eine Änderung der Dichte, aber nicht zwangsläufig auch eine Änderung des KI.

4. Die Dichte der Suspendierflüssigkeit muß im Bereich der Dichte des zu untersuchenden Feststoffes liegen und sich über einen bestimmten Temperaturbereich deutlich und berechenbar verändern. Die Suspendierflüssigkeit muß außerdem gegenüber der

Probensubstanz vollkommen inert sein, da Modifkationsumandlungen auch in einem Lösungsmittel mit sehr geringer Löslichkeit für die Substanz stattfinden können. Auch nur spurenweises Lösen der Probensubstanz verändert den ursprünglichen KI durch Anlösen und Rekristallisation. Die Anforderungen an das Suspendiermedium sind für die meisten Arzneistoffe also nur schwer zu erfüllen (5).

5. Bei amorphen Probenpulvern kann das Suspensionsmedium erhöhtes Penetrations- oder Diffusionsvermögen besitzen und eventuell zu verstärkter Quellung der Probe führen. Auch hierdurch kann die Reproduzierbarkeit der gemessenen Werte stark beeinträchtigt werden.

6. Die Untersuchung von Proben bei höheren oder tiefen Temperaturen ist nicht möglich, da dadurch ebenfalls die Dichte des Suspensionsmediums verändert wird.

2.2.2. Thermoanalytische Verfahren (DTA, DSC, TG, Lösungskalorimetrie)

Stoffe mit erniedrigtem KI besitzen erhöhte Enthalpie. Die Enthalpiedifferenz zu einem ungestörten Kristall (und damit den KI) kann man durch Messen der endothermen Wärmeübergänge beim Schmelzen oder durch Messen der Lösungswärme bestimmen.

Bestimmung der Schmelzwärme (DTA, DSC) (17,22,23):
Der Schmelzpunkt eines Kristalls ist die Temperatur, bei der die von außen zugeführte Energie (Wärme) die Gitterkräfte des Kristallgitters kompensiert, das Kristallgitter bricht zusammen. Man beobachtet einen scharfen, charakteristischen Schmelzpunkt. Bei amorphen Stoffen existieren keine vergleichbaren Gitterkräfte, sondern nur hohe Sekundärbindungskräfte. Amorphe Stoffe zeigen

infolgedessen keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern ein mehr oder weniger plötzliches Erweichen bis zur vollständigen Verflüssigung (Glasumwandlungspunkt).

Bei teilkristallinen Proben muß zur Überwindung der Gitterenergie pro Substanzmenge weniger Energie aufgewendet werden als bei vollständig kristallinen Proben. Durch Messen der Schmelzenergie kann also der KI bestimmt werden.

Da verschiedene Kristallmodifikationen auch verschiedene Schmelzpunkte haben, lassen sich mit DTA und DSC sowohl quantitative als auch qualitative Kristalluntersuchungen durchführen.

Thermoanalytische Verfahren sind bei Substanzgemischen jedoch schwierig durchzuführen, da leicht Schmelzpunktsdepressionen oder Eutektika auftreten können.

* Differential-Thermo-Analyse (DTA):

Enthalpie- bzw. Temperaturänderungen werden als Temperaturdifferenz zwischen der Probe und einer inerten Referenzsubstanz (Al_2O_3, SiO_2) gemessen. Probe und Referenzsubstanz werden langsam erwärmt, gleichzeitig werden die Temperaturen beider Substanzen gemessen und verglichen. Während des Schmelzens bleibt die Temperatur der Probe konstant, es resultiert eine Temperaturdifferenz zu der Inertsubstanz. Durch Integrieren der Temperaturdifferenz über die Zeit kann man nach Eichen der Apparatur und Umrechnen der Temperaturen in Wärmeströme zu einer Aussage über die Schmelzwärme kommen.

* Dynamische Differenzkalorimetrie oder

Differential Scanning Calorimetry (DDK bzw. DSC) (17,24,25):

Während man bei der DTA die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenzsubstanz bestimmt, hält man bei der DSC die Tempera-

tur in beiden gleich und mißt über die Stromstärke die Wärmemenge, die man Probe oder Referenzsubstanz zuführen muß, damit keine Temperaturdifferenz auftritt.

* Thermogravimetrie (TG) (17):

Bei der TG werden Gewichtsänderungen einer Probensubstanz in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. Da diese Gewichtsänderungen im Falle von Solvaten und Hydraten nicht durch Veränderungen im Kristallgitter, sondern durch sich verflüchtigende Lösungsmittelmoleküle verursacht werden, eignet sich diese Methode nicht zur Bestimmung des KI. Man benutzt sie in der Polymorphieforschung zur Unterscheidung echter Kristallmodifikationen von Solvaten und Hydraten, den sogenannten Pseudomodifikationen.

* Bestimmung der Lösungswärme (Lösungskalorimetrie) (14,26):

Bei der Lösung eines Stoffes kann man im allgemeinen zwei Vorgänge unterscheiden: die Zerstörung des Kristallgitters und die Hydratation bzw. Solvatation der gelösten Bestandteile. Während der erste Vorgang endotherm verläuft, ist die Solvatation exotherm. Die jeweils benötigten Energien sind Stoffkonstanten. Als Summe beider Energiemengen resultiert eine positive oder negative Lösungswärme. Da bei amorphen Stoffen keine Energie zum Überwinden von Gitterkräften aufgewandt werden muß, ist ihre Lösungsenthalpie immer negativ. Diese Methode eignet sich sowohl zum Unterscheiden polymorpher Formen als auch zum Erkennen amorpher Stoffe. Trotzdem ist eine genaue Bestimmung des KI schwierig durchzuführen, da oftmals nur geringe Wärmeunterschiede auftreten und man deshalb alle Wärmeverluste streng vermeiden muß.

2.2.3. IR-Spektroskopie

Unterschiede im Aufbau eines Kristallgitters können für manche funktionelle Gruppen auch Unterschiede in den Bindungsverhältnissen bewirken. So können beispielsweise OH-Gruppen in unterschiedlichen Kristallgittern durch verschiedene H-Brücken-Muster verschieden stark fixiert sein. Daher werden manche IR-Peaks durch den KI beeinflußt, die meisten verändern sich nicht.

Polymorphe Stoffe ergeben unterschiedliche IR-Spektren vor allem im sogenannten finger-print-Bereich. Aufgrund der Vielzahl der hier auftretenden Peaks ist zur Auswertung große Erfahrung im Umgang mit IR-Spektren erforderlich.

Zur Bestimmung des KI sind verschiedene Methoden möglich:

Black und Lovering (8) und Dölle (24) vergleichen Peaks, deren Höhe von der Kristallinität der Probe abhängig ist, mit Peaks, deren Höhe vom KI nicht beeinflußt wird.

Nakai (11) macht sich bei der Bestimmung des KI mikrokristalliner Cellulose die Tatsache zunutze, daß bei der Behandlung mit Deuteriumoxid (D_2O) die OH-Gruppen in den amorphen Bereichen sehr schnell, in den kristallinen Bereichen jedoch nur sehr langsam in OD-Gruppen umgewandelt werden. Die jeweiligen Linien lassen sich im IR-Spektrum unterscheiden und zur Bestimmung heranziehen.

Allerdings muß beachtet werden, daß sich der KI und die Modifikation der Probe bei der Präparation der Probe durch mechanische Belastung (Herstellung des KBr-Preßlings (27)) oder durch Rekristallisation in Suspension (Nujol) verändern kann.

2.2.4. Polarisationsmikroskopie (17,28)

Bei der Polarisationsmikroskopie betrachtet man eine Probe, die sich zwischen gekreuzten Nicolschen Prismen befindet, mit linear polarisiertem, weißem Licht. Durch die gekreuzte Stellung der Prismen kann das Licht den Analysator nicht passieren und wird vollständig ausgelöscht. Durch die Doppelbrechung von Lichtstrahlen in optisch anisotropen Kristalle entstehen Schwingungsrichtungen, die nicht mehr senkrecht zum Analysator stehen und deshalb nicht mehr vollständig ausgelöscht werden. Man beobachtet Aufhellungen im Okkular des Mikroskops.

Der Betrag, um den die Polarisationsebene gedreht wird, ist abhängig von der Wellenlänge des Lichts. Bei Verwendung von weißem Licht entstehen deshalb Interferenzfarben.

Mit einem Polarisationsmikroskop lassen sich verschiedene Kristallmodifikationen nicht eindeutig identifizieren, quantitative Aussagen, insbesondere über den Ordnungsgrad einer Probe sind nicht möglich.

Mit einem Heiztisch-Polarisationsmikroskop lassen sich Phasenübergänge zwischen Kristallmodifikationen bei Temperaturänderung anhand der Veränderung der Interferenzfarben beobachten. Eindeutige Unterscheidung verschiedener Modifikationen ist anhand der Schmelzpunkte möglich, Aussagen über den KI einer Probe können nicht getroffen werden.

2.2.5. (Raster-)Elektronenmikroskopie (17)

In jüngster Zeit werden, meist in Verbindung mit röntgenographischen Methoden, auch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen eingesetzt, um Ordnungsgrade zu erkennen (13,24,29-32). Meines Erachtens ist diese Methode allerdings zur Bestimmung des KI ungeeignet, da man ausschließlich Oberflächen betrachtet und keine objektiven, weiter verarbeitbaren Werte erhält. Die jeweiligen "Ergebnisse" hängen also stark von der subjektiven Interpretation ab.

2.2.6. Röntgenbeugung

Die Röntgenbeugung wird in der USP XXI ausführlich als Verfahren zur Identifizierung und "relativen" Reinheitsprüfung (dies eingeschränkt, da geringe Verunreinigungen nicht festgestellt werden können) von Feststoffen sowie zur Unterscheidung verschiedener Kristallmodifikationen einschließlich des amorphen Zustands beschrieben (33). Weitere Anwendungsmöglichkeiten neben der klassischen Kristallstrukturanalyse sind die Bestimmungen von Korngrößen, Gitterdefekten und Kristallinitätsgraden sowie von chemischen Strukturen (z.B. Penicillin). In der Material- und Werkstoffprüfung wird auf Texturen, Lunker (makroskopische Fehlstellen im Innern eines Werkstücks) und Werkstückspannungen geprüft, die Verhüttungsindustrie prüft die Reinheit, den Umsetzungsgrad und die quantitative Zusammensetzung ihrer Produkte. In der Mineralogie werden Kristallgitter und quantitative Zusammensetzung von mineralischen Kristallen mit Hilfe der Röntgenbeugung untersucht.

Obwohl sich bei der Durchführung Schwierigkeiten ergeben können, ist die Röntgenbeugung dennoch das am häufigsten angewandte Verfahren zur Bestimmung des Kristallinitätsgrades. Es wird allgemein als das genaueste Verfahren anerkannt (2,13,14), ein weiterer Vorteil ist, daß die Probensubstanz durch die Messung nicht verändert wird (33).

Die von Hüttenrauch 1978 geäußerten Bedenken (Linienverbreiterung bereits durch Wärmebewegung bei Raumtemperatur, keine Unterscheidung der durch Gitterdefekte oder durch die Korngröße verursachten Linienverbreiterung, Mindestkristallitgröße und hoher Rechen- und Zeitaufwand (7)) können nach dem heutigen Stand des Wissens als überwunden angesehen werden. Die durch die thermische Bewegung der Gitterbausteine hervorgerufenen Veränderungen des Diffraktogramms können mit Hilfe eines Temperaturfaktors korrigiert werden; eine Mindestkristallitgröße von 2 - 3 µm ist nur für Strukturbestimmungen, nicht aber für Bestimmungen des Kristallinitätsgrades erforderlich (dazu s.u.). Getrennte Erfassung der Effekte von Kristallitgröße und Gitterdefekten ist möglich (s.u.). Alle aufwendigen Rechenoperationen können mit modernen Rechenanlagen so schnell durchgeführt werden, daß vor allem bei den Zählrohrverfahren nur noch ein geringer Zeitaufwand notwendig ist.

Ausführliche Erläuterungen sind in der Fachliteratur zu finden (15,34-37), eine kurze zusammenfassende Einführung wird im folgenden gegeben.

3. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DER RÖNTGENBEUGUNG

3.1. Charakterisierung von Röntgenstrahlen

Röntgenstrahlen sind energiereiche elektromagnetische Wellen mit Wellenlängen von 10 nm - 2 pm (abweichend von den internationalen Vereinbarungen wird in der Kristallographie noch häufig die Einheit Ångström verwendet - 1 Å = 0,1 nm = 100 pm).

Untersuchungsverfahren mit Röntgenstrahlen lassen sich in drei Gruppen einteilen:

+ Anregung der Emission charakteristischer langwelliger Röntgenstrahlung mit harten Röntgen- oder Elektronenstrahlen "Röntgenfluoreszenzanalyse (XRF)"
+ Röntgenfeinstrukturanalyse durch Beugung weicher Röntgenstrahlen an Kristallgittern "Röntgendiffraktometrie (XRD)"
+ Röntgendurchleuchtungstechnik, Grobstrukturanalyse mit harter Röntgenstrahlung

Man unterscheidet charakteristische und kontinuierliche Röntgenstrahlung. Kontinuierliche Strahlung oder Bremsstrahlung entsteht bei der Abbremsung eines hochbeschleunigten Elektrons im starken elektrischen Feld eines Atomkernes des Antikathodenmaterials, dabei entsteht ein kontinuierliches Spektrum emittierter Röntgenstrahlung.

Wird die Geschwindigkeit der Elektronen aber so hoch, daß in der Antikathode Elektronen innerer Schalen zu Schwingungen angeregt oder aus dem Atomverband herausgelöst werden können, so wird das Bremsspektrum bei Rückkehr der angeregten Elektronen in den Aus-

gangszustand von einem für jedes Antikathodenmaterial charakteristischen Linienspektrum überlagert.

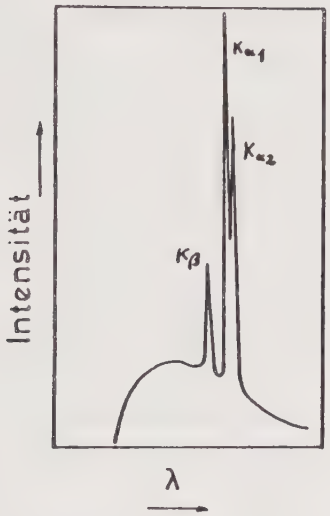


Abb. 1: Kontinuierliche Röntgenbremsstrahlung mit überlagerten Banden der charakteristischen Strahlung

Die Banden der charakteristischen Röntgenstrahlung werden nach folgendem Muster benannt (s. Abb. 1):

1. Bezeichnung der Bande mit dem Buchstaben der Schale des angeregten Atoms (K, L, M)
2. Die Banden einer Schale werden mit abnehmender Intensität mit griechischen Buchstaben benannt (α für die stärkste, β für die folgende usw.)
3. Spaltet sich eine Bande in ein Duplett auf, so erhält der stärkere Ast den Index 1 usw.

3.2. Aufzeichnung von Röntgenstrahlen

Filme: Röntgenstrahlen schwärzen photographische Platten wie sichtbares Licht. Da die Intensität eines Röntgenquants jedoch der Intensität von ca. 300 Lichtquanten entspricht, müssen hier wesentlich härtere, d.h. unempfindlichere Filme verwendet werden, damit die erzielte Schwärzung dem Produkt aus Intensität und Belichtungszeit proportional bleibt. Man verwendet deshalb Filme, die beidseitig eine sehr dicke photographische Schicht tragen.

Zählrohre: Am weitesten verbreitet sind die Geiger-Müller-Zählrohre. Proportionalzählrohre werden nur bei genauesten quantitativen Untersuchungen (z.B. Pulshöhenanalyse) der Feinstrukturanalyse verwendet. Mit ihnen ist die selektive Messung von Peaks eines festlegbaren Intensitätsbereichs möglich. Bei geringer Beugungsintensität können auch Szintillationszähler verwendet werden.

Festkörperdetektoren: Leuchtschirme werden nur zur Justierung der Versuchsapparaturen verwendet. Siliziumhalbleiterdetektoren ändern ihre elektrische Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der auftreffenden Strahlungsintensität. Da sie aber ein sehr starkes, temperaturabhängiges Rauschen aufweisen, müssen bei Normaltemperaturmessungen besondere Schutzvorrichtungen, die eine Erwärmung der Detektoren verhindern, bzw. Meßanordnungen, die eine Korrektur des aufgetretenen Rauschens erlauben, benutzt werden.

Ortsempfindliche Zähldrähte

("position sensitive detector - PSD") (38):

Der Zähldraht ist von einem Edelgas (Ar, Kr, Xe) umgeben, das von einfallenden Röntgenstrahlen ionisiert wird. Die Ionen gelangen

im starken elektrischen Feld (4,5 kV) zum Zähldraht. Mit dem Zähldraht ist durch kapazitive Koppelung eine "Delay-line" verbunden. Dies ist eine Drahtspule, auf der die induzierten Ladungen so langsam zu beiden Enden abfließen, daß eine Zeitdifferenz zwischen dem Erscheinen beider Ladungen gemessen und mittels eines Zeitamplitudenwandlers wieder in ein analoges Signal umgewandelt werden kann. Da der PSD einen großen Meßbereich (bis 60^{o}) abdeckt, sind die Meßzeiten sehr kurz (ca. 2 min).

3.3. Wechselwirkungen von Röntgenstrahlen und Materie

Da Röntgenstrahlung wie sichtbares Licht elektromagnetische Wellen sind, lassen sich viele Wechselwirkungen von Röntgenstrahlen und Materie analog den entsprechenden Wechselwirkungen von Licht und Materie erklären. Diese Erklärungen sind aber zur Veranschaulichung sehr stark vereinfacht und geben nicht die tatsächlichen Vorgänge wieder, obwohl sie logisch zu sein scheinen. So läßt sich zum Beispiel die Beugung von Röntgenstrahlen an einem Kristallgitter wie die Beugung von Licht an einem Strichgitter erklären, da die Atomabstände in derselben Größenordnung wie die Wellenlänge der Röntgenstrahlung liegen. Die tatsächlichen Vorgänge sind jedoch ganz anderer Art (s.u.).

3.3.1. Absorption von Röntgenstrahlen

Das Vermögen, feste Stoffe zu durchdringen, ist die bedeutendste Eigenschaft der Röntgenstrahlung. Die Röntgendurchleuchtungstechnik wird durch die Tatsache ermöglicht, daß verschiedene Materialien Röntgenstrahlen verschieden stark absorbieren; die Absorption von Röntgenstrahlen spielt aber auch in der Fluores-

zenzanalyse und der Diffraktometrie eine Rolle.

Die Intensität I_0 eines monochromatischen Röntgenstrahls wird beim Durchtritt durch eine homogene Platte der Dicke t nach folgender Gleichung abgeschwächt: $I = I_0 e^{-\mu t}$

μ ist der sogenannte lineare Schwächungskoeffizient (LSK), der sich aus dem atomaren Absorptionskoeffizienten τ und dem Streuungskoeffizienten σ zusammensetzt $\mu = \tau + \sigma \; [cm^{-1}]$.

Bei kurzwelliger Strahlung wird σ sehr klein und kann vernachlässigt werden: $\mu = \tau$.

Der LSK ist von der Wellenlänge und dem absorbierenden Material abhängig. Bei gegebener Wellenlänge ist er eine nur von der Dichte des Absorbens abhängige Materialkonstante.

Eine unabhängige Materialkonstante stellt der wesentlich häufiger verwendete Massenschwächungskoeffizient (MSK) dar, den man durch Division des LSK durch die Dichte des Absorbens erhält:

$$MSK = \mu/\rho \quad [cm^2/g] \; .$$

Während z.B. bei gegebener Wellenlänge der LSK für Eis wesentlich größer ist als für Wasser, Wasserdampf oder ein physikalisches Gemisch aus 2 Teilen Wasserstoff und 1 Teil Sauerstoff, ist der MSK in allen Fällen gleich! Diese Tatsache stellt den deutlichsten Unterschied zum sichtbaren Licht dar.

Der MSK verhält sich in Gemischen und Verbindungen additiv und kann aus den MSK der Einzelkomponenten errechnet werden. Den errechneten MSK einer Verbindung kann man nach Ermittlung der Dichte wieder in den LSK transformieren und die Eindringtiefe t der Röntgenstrahlung in der jeweiligen Verbindung berechnen:

$$t = - \frac{\ln I/I_0}{\mu}$$

Der MSK ist jedoch nicht linear abhängig von der Wellenlänge, er zeigt sprunghafte Veränderungen, sogenannte Absorptionskanten, die man sich bei der Monochromatisierung von Röntgenstrahlen zunutze macht (s.u.).

3.3.2. Brechung von Röntgenstrahlen

Da die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Röntgenstrahlung in allen Materialien nahezu gleich ist, ergibt sich für alle Stoffe ein Brechungsindex n = 1.00, so daß innerhalb der üblichen Meßanordnung keine Brechung von Röntgenstrahlen beobachtet werden kann. Es ist also nicht möglich, Röntgenstrahlen mit Linsen zu fokussieren.

3.3.3. Streuung von Röntgenstrahlen

Hier muß man 3 verschiedene Arten der Streuung unterscheiden:

1. Streuung durch Anregung von Röntgenfluoreszenz: Bei einer bestimmten Energie der einfallenden Röntgenstrahlung wird ein Elektron einer inneren Schale angeregt bzw. aus seiner Schale gelöst. Bei der Rückkehr in den energiearmen Zustand sendet es charakteristische Röntgenstrahlung (derselben oder längerer Wellenlänge) aus. Die Gefahr der Streuung durch Röntgenfluoreszenz ist bei der in der Pharmazie hauptsächlich verwendeten CuK_{α}-Strahlung nur bei eisenhaltigen Proben gegeben, da nur in diesem Fall die Energie der einfallenden Röntgenstrahlung der Anregungsenergie der Elektronen entspricht. Die durch Röntgenfluoreszenz gestreute Strahlung ist mit der Primärstrahlung nicht mehr kohärent, dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Beugungsuntergrunds bei Abnahme der Peakintensitäten.

2. Inkohärente Streuung (Compton-Streuung): Hier wird ein relativ schwach gebundenes Elektron einer äußeren Schale angeregt, es nimmt dabei nur einen Teil der Energie der einfallenden Röntgenstrahlung auf; Primär- und Sekundärstrahlung sind nicht mehr kohärent, so daß es nicht zu einer Überlagerung des Primärstrahls mit der sekundären Strahlung kommen kann. Die Compton-Streuung tritt allerdings erst ab Wellenlängen > 3 µm auf.

3. Kohärente Streuung (Rayleigh-Streuung): Die gesamte Elektronenhülle eines Atoms wird durch die inzidierende Röntgenstrahlung zu Schwingungen angeregt. Dadurch wird das Atom selbst zu einer sekundären Strahlenquelle, die Röntgenstrahlen derselben Wellenlänge und Frequenz wie die des Primärstrahls abstrahlt. Der Primärstrahl und alle sekundären Röntgenstrahlen sind kohärent, es kommt zu Welleninterferenzen.

Durch kohärente Streuung kann es zur Beugung der Röntgenstrahlen an Kristallgittern kommen.

3.3.4. Beugung von Röntgenstrahlen

Der monochromatische Primärstrahl regt auf seinem Weg durch das Kristallgitter die Elektronenhüllen der Gitterbausteine zu Schwingungen an. Jeder Baustein wird dadurch zu einer sekundären Strahlenquelle und strahlt eine kugelförmige Primärwelle derselben Wellenlänge ab. Da alle von den Gitterbausteinen ausgehenden Wellen kohärent sind (identische Wellenlänge und Frequenz), kommt es zu einer Überlagerung der Primärwellen. Sind die Wellen in Phase, so kommt es zu einer Intensitätsverstärkung der abgebeugten Röntgenstrahlung. Dafür müssen bestimmte geometrische Bedingungen erfüllt sein. Von Bedeutung sind hierbei die Wellen-

länge der verwendeten Röntgenstrahlung und der Gitteraufbau. Aus dem Muster der Interferenzmaxima, die unter verschiedenen Winkeln zum Primärstrahl auftreten, lassen sich dann bei Verwendung monochromatischer Röntgenstrahlung eindeutige Rückschlüsse auf den Gitteraufbau ziehen.

Die geometrischen Bedingungen, die für das Zustandekommen von Interferenzmaxima erfüllt sein müssen, sind in den Laue-Gleichungen und der Braggschen Reflexionsbedingung formuliert.

3.3.4.1. Die Laue-Gleichungen

Man betrachtet eine Reihe von Gitterpunkten, d.h. ein eindimensionales Gitter, das von einem Bündel paralleler monochromatischer Röntgenstrahlen unter dem Einfallswinkel α_0 bestrahlt wird (s. Abb. 2).

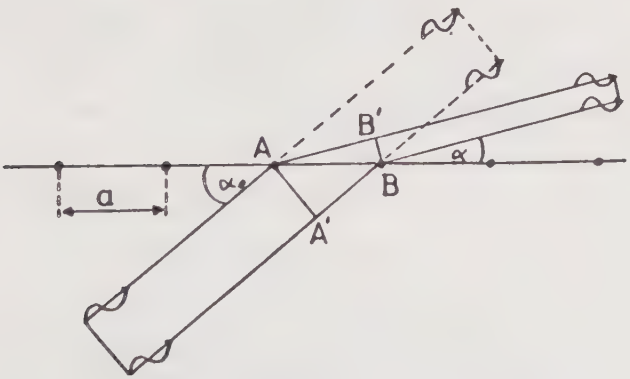


Abb. 2: Beugung von Röntgenstrahlen an einer Punktreihe

Der Punktabstand a ist hierbei der den Gitteraufbau bestimmende Parameter. Eine Intensitätsverstärkung der unter dem Winkel α abgebeugten Strahlung kann nur erfolgen, wenn die abgebeugten

Strahlen in Phase sind. Dies ist der Fall, wenn der Wegunterschied beider Strahlen ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge ist. Der Wegunterschied ist die Differenz $\overline{AB'} - \overline{A'B}$.

Die Strecken $\overline{AB'}$ und $\overline{A'B}$ lassen sich als trigonometrische Funktionen der Winkel α und α_o ausdrücken:

$$\overline{AB'} = a \cdot \cos \alpha \qquad \overline{A'B} = a \cdot \cos \alpha_o$$

Die Interferenzbedingung lautet somit:

$$n \cdot \lambda = a \cdot (\cos\alpha - \cos\alpha_o)$$

λ = Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung
n ist eine ganze Zahl

Die Röntgenstrahlen werden in alle Raumrichtungen abgebeugt, sie bilden eine Schar von Kegelmänteln ("Laue-Kegel"), deren gemeinsame Achse die Punktreihe und deren halber Öffnungswinkel der Winkel α ist.

Bei Beugung am dreidimensionalen Gitter muß diese Gleichung für alle drei Raumrichtungen gleichzeitig erfüllt sein, damit es zu einer Intensitätsverstärkung kommt. Die abgebeugten Strahlen liegen auf der Schnittfläche der den drei Gleichungen entsprechenden Laue-Kegel.

Definitionsgemäß beschreibt man Kristallgitter mittels eines speziellen geometrischen Systems: Alle Benennungen werden auf ein Koordinatensystem bezogen, dessen drei Achsen (x,y,z) in die Richtung der Basisvektoren $(\vec{a},\vec{b},\vec{c})$ des Kristallgitters weisen. Basisvektoren sind die Vektoren, die die Elementarzelle des Kristalls aufspannen. Die Grundeinheiten des Koordinatensystems entsprechen den Beträgen der jeweiligen Basisvektoren. Somit besitzt jeder Kristall sein eigenes, spezifisches Koordinatensystem. Dieses wird so aufgestellt, daß die x-Achse nach vorn, die y-Achse nach rechts und die z-Achse nach oben weist.

Der von den Vektoren $\vec{a}$ und $\vec{b}$ (und damit den Achsen x und y) eingeschlossene Winkel wird mit γ, der von $\vec{a}$ und $\vec{c}$ (bzw. x und z) mit β und der von $\vec{b}$ und $\vec{c}$ (bzw. y und z) eingeschlossene Winkel mit α bezeichnet.

In allgemeiner Form bezeichnet man die Einheitsabstände der Gitterpunkte in Richtung der Achsen (x,y,z) mit den Variablen a, b und c; dies sind, zusammen mit den Achsenwinkeln, die Gitterkonstanten des Kristallgitters, sie geben die Größe und die Form der Elementarzelle an. Beliebige Abstände in Richtung der Achsen (x,y,z) werden mit (h,k,l) bezeichnet (s. Abb. 3).

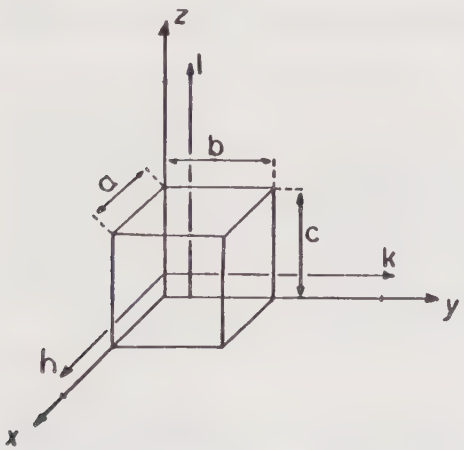


Abb. 3: Achsenkreuz mit (kubischer) Elementarzelle und den entsprechenden Variablen

Die Laue-Gleichungen lauten somit in allgemeiner Form:

$$h \cdot \lambda = a(\cos\alpha - \cos\alpha_0)$$

$$k \cdot \lambda = b(\cos\beta - \cos\beta_0)$$

$$l \cdot \lambda = c(\cos\gamma - \cos\gamma_0)$$

3.3.4.2. Die Braggsche Reflexionsbedingung

Ein wesentlich anschaulicheres Modell liegt der Braggschen Reflexionsbedingung zugrunde:

Dazu muß zuerst der Begriff der "Netzebene" erläutert werden:

Eine Netzebene ist eine Ebene beliebiger Orientierung im Kristallgitter. Ihre Besetzungsdichte, das heißt die Anzahl der in ihr liegenden Gitterpunkte, ist abhängig von ihrer Orientierung und von der Gitterstruktur. Durch die Periodizität des Kristallgitters ist sie immer Teil einer Schar paralleler, gleichwertiger (d.h. gleich dicht besetzter) Ebenen, einer sogenannten "Netzebenenschar". Der Abstand der einzelnen Ebenen der Netzebenenschar, der sogenannte Netzebenenabstand d, ist konstant (s. Abb. 4).

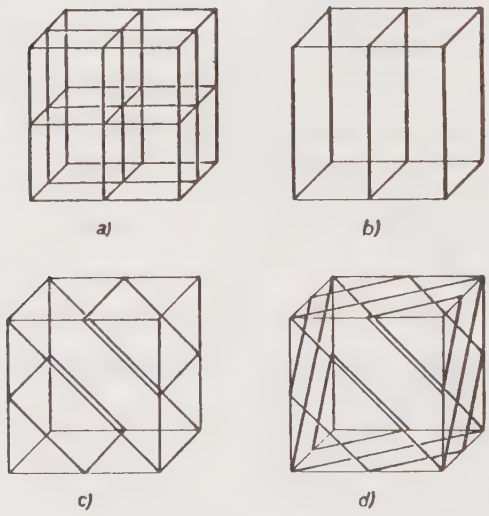


Abb. 4: Kubischer Kristall mit eingezeichneten Netzebenenscharen
a) kubischer Kristall (8 Elementarzellen)
Netzebenenscharen: b)(010), c)(011), d)(111)

Eine Netzebene ist also ein zweidimensionales Gitter, das durch die Kombination zweier Basisvektoren entsteht (z.B. $h\vec{a} + k\vec{b}$, $h\vec{a} + l\vec{c}$ oder $k\vec{b} + l\vec{c}$). Durch den Netzebenenabstand d erhält man die dritte Dimension des Kristallgitters. Eine komplette Netzebenenschar enthält alle Gitterpunkte des Kristalls. Jede Netzebenenschar beschreibt durch ihre Besetzungsdichte und den Netzebenabstand d das gesamte Kristallgitter. Die Netzebenenscharen werden im allgemeinen mit Millerschen Indices benannt (zur Benennung mit Millerschen Indices s. (15,34-37)).

Nach Bragg kann die Beugung der Röntgenstrahlen nun als Reflexion an den einzelnen Netzebenen aufgefaßt werden. Diese Vorstellung hat reinen Modellcharakter, da Röntgenstrahlen nicht wie sichtbares Licht total reflektiert werden, sondern mehrere Millionen von Netzebenen durchdringen. Dabei regen sie die Elektronenhüllen der Gitterpunkte zu Schwingungen an, bis schließlich ihre Energie zu klein geworden ist, d.h. bis sie vollständig absorbiert sind. Die angeregten Gitterpunkte werden zu sekundären Röntgenquellen und strahlen mit der Primärstrahlung kohärente Kugelwellen ab. Unter bestimmten geometrischen Bedingungen kommt es zur Überlagerung dieser Kugelwellen.

Ein Beugungsmaximum kann sich nur dann ausbilden, wenn die Kugelwellen in Phase sind. Die Strahlen R_1 und R_2 in Abb. 5 sind nur dann in Phase, wenn die Wegdifferenz ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge ist. Die Wegdifferenz ist die Strecke $\overline{BC} + \overline{CD}$, die sich als trigonometrische Funktion des Beugungswinkels ausdrücken läßt: $\overline{BC} = d \cdot \sin\vartheta$. Die Wegdifferenz beträgt somit $s = 2d \cdot \sin\vartheta$.

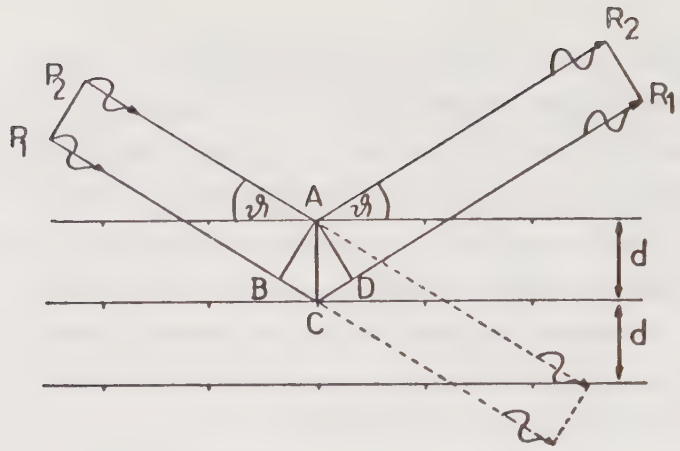


Abb. 5: Herleitung der Braggschen Reflexionsbedingung

Daraus ergibt sich die Braggsche Reflexionsbedingung für das Auftreten von Beugungsmaxima:

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \vartheta$$

n ist eine ganze Zahl, die für die Berechnung der Maxima höherer Ordnung benötigt wird

Aus dem Beugungswinkel ϑ läßt sich somit der Netzebenenabstand d berechnen. Die direkte Abhängigkeit des Beugungswinkels vom Gitteraufbau ist deutlich erkennbar: "Der Gitteraufbau bestimmt die Beugungswinkel."

Ohne Beachtung blieb bisher in der Fachliteratur, daß nicht nur in dem in Abbildung 5 dargestellten Fall eine Intensitätsverstärkung der abgebeugten Strahlung auftritt. Die Ergebnisse des Versuchsteils C dieser Arbeit weisen jedoch darauf hin, daß weitere Beugungsmaxima in Richtung des Probeninnern entstehen.

Eine Betrachtung der Beugungsgeometrie bestätigt diese Vermutung: Dieselbe Wegdifferenz ergibt sich für den in Abbildung 6b dargestellten Strahlengang. Man erhält also auch ein Beugungsmaximum in Richtung der Röntgenquelle.

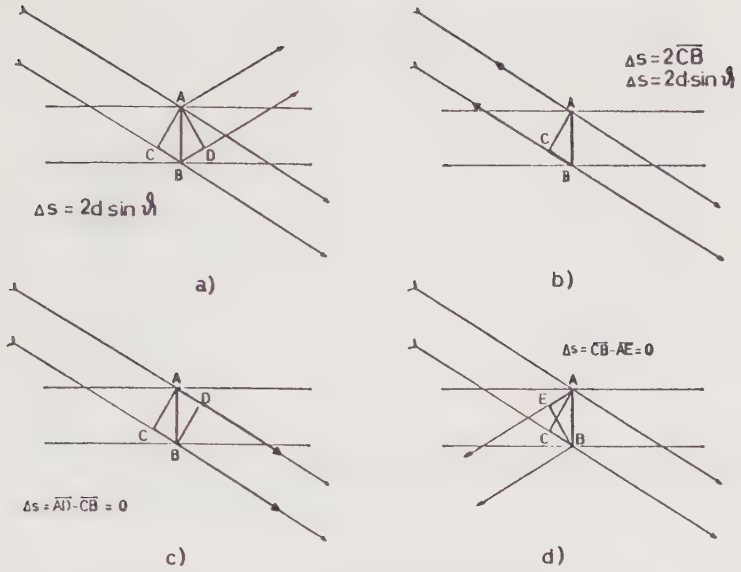


Abb. 6: Entstehung mehrerer Interferenzmaxima

Für die in Abbildung 6c) und 6d) dargestellten Strahlengänge ergibt sich kein Wegunterschied, man erhält also zwei Maxima in Richtung tieferer Kristallschichten, eines davon in Richtung des Primärstrahls.

Überträgt man die oben zweidimensional dargestellten Strahlengänge in den dreidimensionalen Raum, so bilden alle abgebeugten Strahlen zwei Kegelmäntel ähnlich wie bei den Laue-Gleichungen. Der Primärstrahl ist bei allen Maxima erster Ordnung Teil dieses Kegelmantels (s. Abb. 7).

In der Fachliteratur wurde bisher nur der Fall der im Rückstrahlbereich entstehenden Beugungskegel diskutiert, da bei den hohen Absorptionskoeffizienten der bisher verwendeten Substanzen die im Probeninnern entstehenden Maxima stark geschwächt wurden. Im Falle nur gering absorbierender Arzneistoffe sind jedoch auch die

im Durchstrahlbereich entstehenden Maxima von Bedeutung.

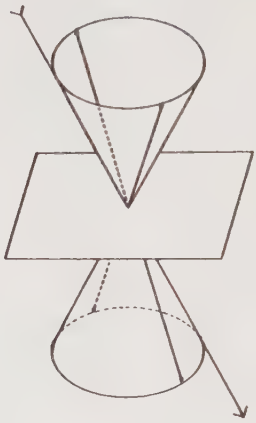


Abb. 7: Lage der Braggschen Beugungskegel

Obwohl der Braggschen Reflexionsbedingung eine reine Modellvorstellung zugrunde liegt, beschreibt sie die geometrischen Bedingungen für das Zustandekommen eines Interferenzmaximums exakt.
Da es mehrere Modelle zur Erläuterung der Beugung von Röntgenstrahlen an Kristallgittern gibt, existiert eine Vielzahl von Begriffen, die synonym gebraucht werden, so z.B. "Röntgeninterferenz", "Beugungsmaximum", "Röntgenreflex", "Braggreflex" oder "Peak"; "Beugungswinkel", "Braggwinkel" oder "Glanzwinkel".

3.4. Monochromatisierung von Röntgenstrahlen

Für Röntgenbeugungsuntersuchungen müssen monochromatische Röntgenstrahlen verwendet werden. Es eignen sich Strahlen der Wellenlänge 0,2 - 2,5 Å; die am häufigsten verwendete Strahlung ist die CuK_{α}-Strahlung mit einer Wellenlänge von 1,5418 Å = 0,15418 nm.
Es bestehen zwei Möglichkeiten der Monochromatisierung: durch Absorption oder durch Beugung.

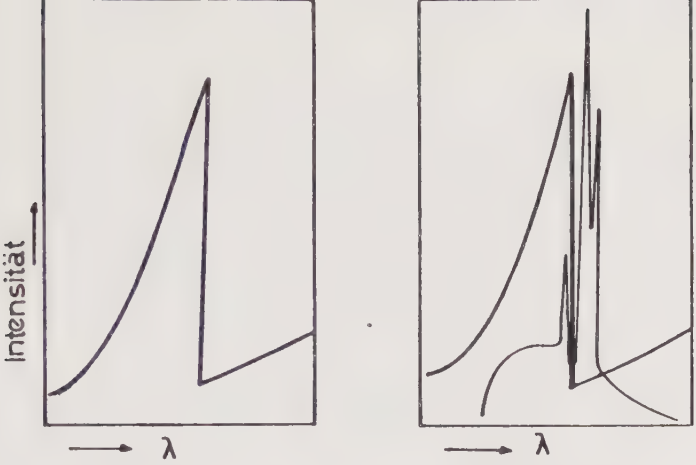


Abb. 8: a) Wellenlängenabhängiges Absorptionsverhalten eines Monochromatorfilters
b) Monochromatisierung durch Absorption

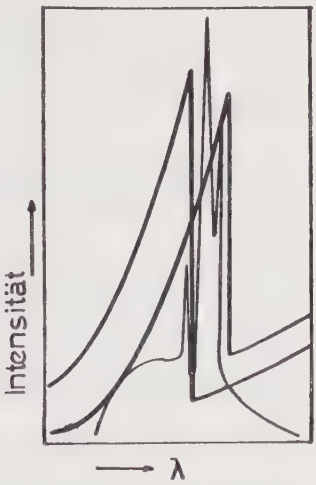


Abb. 9: Strenge Monochromatisierung durch Absorption an zwei Filterfolien

Monochromatisierung durch Absorption in Metallfolien:

Man wählt die im Primärstrahl liegende Metallfolie so, daß die gewünschte Bande der charakteristen Röntgenstrahlung direkt auf eine Absorptionskante der Metallfolie folgt. So werden vorherge-

hende und nachfolgende Banden stark absorbiert, während die gewünschte Bande nicht geschwächt wird (s. Abb. 8).

Die Unterdrückung einer dicht bei der gewünschten Linie liegenden zweiten Linie ist nur mit Hilfe zweier verschiedener Filterfolien unter erheblichen Intensitätseinbußen möglich (s. Abb. 9).

Monochromatisieren durch Beugung:

Der Beugungswinkel ist abhängig von der Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung. So entsteht bei der Beugung von "weißem Röntgenlicht" an einem geeigneten Kristall eine Vielzahl diskreter Interferenzmaxima monochromatischer Röntgenstrahlung. Verwendet werden meist gebogene Monochromatorkristalle, da dadurch gleichzeitig eine Fokussierung der Röntgenstrahlung auf das Präparat möglich ist. Man erhält so eine streng monochromatische Röntgenstrahlung hoher Intensität.

3.5. Durchführung von Röntgenbeugungsuntersuchungen

Da in einem Kristallgitter eine Vielzahl von Netzebenenscharen existiert, erhält man bei Beugungsuntersuchungen eine große Zahl von Interferenzmaxima, aus denen über die Beugungswinkel die entsprechenden Netzebenenabstände d^{hkl} errechnet werden können. Diese qualitative Auswertung ermöglicht Aussagen über die Größe und Symmetrie der Elementarzelle, über die vorliegende Kristallmodifikation und eventuell über Identität und Reinheit der vorliegenden Probe. Quantitative Auswertung der Reflexintensitäten führt zu Aussagen über die Elektronendichteverteilung, es können Aussagen über die genaue Verteilung von Atomen in einem Molekül oder in der Elementarzelle, über Kristallinitäts- oder Umsetzungsgrade (nach chemischen Reaktionen oder polymorphen Umwand-

lungen) und über Gemischzusammensetzungen getroffen werden.

Die Auswertemöglichkeiten eines Diffraktogramms sind also sehr verschiedener Art, sie richten sich nach der Zielsetzung, die die Aufnahmetechnik und Probenart festlegt. Genaueste Ergebnisse, wie sie z.B. zur Bestimmung einer Kristallgitterstruktur benötigt werden, lassen sich nur an Einkristallen gewinnen. Da diese Einkristalle keinerlei Gitterdefekte aufweisen dürfen, ist ihre Züchtung sehr kompliziert. Für viele andere Untersuchungszwecke reicht die Genauigkeit der Pulververfahren aus. Hier wird ein feines Kristallpulver mit monochromatischer Röntgenstrahlung untersucht. Die Aufnahmegeometrie und -apparaturen sind ebenso wie die Probenpräparation relativ einfach, sie eignen sich für Routineuntersuchungen wie z.B. auf Identität und Reinheit einer Probe. Ihr Anwendungsgebiet ist wesentlich breiter, da feine Pulver von allen Materialien meist ohne Schwierigkeiten hergestellt werden können. Sie ermöglichen weiter die Untersuchung von Substanzgemischen und von Gitterdefekten, z.B. nach mechanischer Belastung (Bestimmung des KI).

In der Pharmazie werden ausschließlich Pulververfahren eingesetzt, das Interesse richtet sich auf die Untersuchung von Kristallmodifikationen und -änderungen sowie auf die Untersuchung des Kristallinitätsgrades.

Pulververfahren werden allgemein in Meßverfahren im Durch- und im Rückstrahlbereich eingeteilt. Da Beugungsreflexe in beiden Bereichen entstehen, beinhaltet diese Einteilung nur die Lage des Meßorts. Sinnvoller ist eine Einteilung in Verfahren mit photographischer Auswertung (z.B. Debye-Scherrer, Guinier) und Zählrohrverfahren (Bragg-Brentano-Verfahren).

3.5.1. Verfahren mit photographischer Auswertung

Debye-Scherrer-Verfahren (s. Abb. 10):

Man verwendet Präparate geringer Dicke, die von einem parallelen Bündel monochromatischer Röntgenstrahlen durchsetzt werden. Im Durch- und Rückstrahlbereich bilden sich die Beugungskegel mit dem halben Öffnungswinkel 2ϑ. Auf einem der zylindrischen Kamerawand anliegenden Film werden die Schnittlinien dieser Kegel mit der Filmebene als Segmente konzentrischer Kreise um die Primärstrahlachse registriert.

Die Präparate sind gewöhnlich stäbchen- oder scheibenförmig. Man fertigt sie durch Anteigen des Probenpulvers mit einer Lacklösung, durch Aufkleben des Probenpulvers auf eine Glasfaser oder -platte oder eine Kunststoffolie, durch Einfüllen in geeignete Glas- oder Kunststoffbehälter (Kapillaren) oder durch Verpressen. Das Präparat befindet sich im Mittelpunkt der Kamera. Bei zu großen Primärteilchen ergibt sich eine bevorzugte Orientierung der Pulverpartikeln. Um dennoch reproduzierbare Meßwerte zu erhalten, muß das Präparat während der Aufnahme um seine Achse gedreht werden. Die größte erlaubte Teilchengröße beträgt bei Drehung des Präparats 45 µm - wird das Präparat nicht gedreht, beträgt sie 10 µm (39).

Bei Debye-Scherrer-Aufnahmen entsteht nur eine sehr geringe Untergrundstrahlung, außerdem gestattet dieses Verfahren das Sammeln der Intensitäten über einen längeren Zeitraum (ähnlich einer Langzeitbelichtung), so daß man "gemittelte" Intensitätswerte erhält.

Die Filme werden photometrisch ausgewertet, d.h. die Transparenz wird von einem Schreiber gegen den Ort registriert und auf die Intensitäten umgerechnet nach

$$I = -\log T \quad (I: \text{Intensität}, T: \text{Transmission}).$$

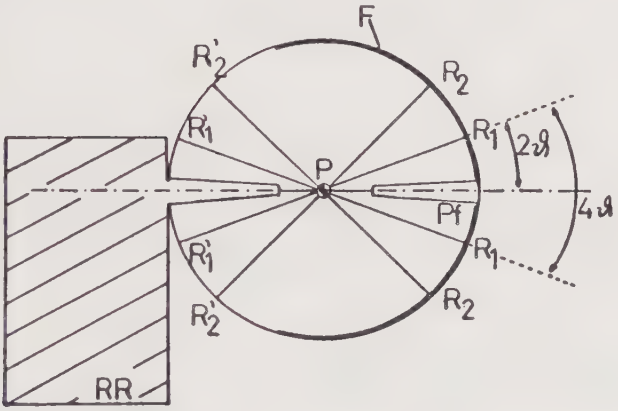


Abb. 10: Debye-Scherrer Aufnahmetechnik
RR - Röntgenröhre, P - Präparat, F - Röntgenfilm,
R - Reflexe, Pf - Primärstrahlfänger

Es werden nur die im Durchstrahlbereich auftretenden Reflexe R registriert, die im Rückstrahlbereich entstehenden Reflexe R' werden nicht berücksichtigt.

Guinier-Verfahren (s. Abb. 11):

Der Meßstrahl wird hier durch Beugung streng monochromatisiert. Gemessen wird gewöhnlich im Durchstrahlbereich. Durch Kombination zweier Guinierkameras können zwei Präparate gleichzeitig untersucht werden (eines im Durch- und eines im Rückstrahlbereich). Durch asymmetrische Kombination zweier Guinierkameras läßt sich ein Winkelbereich von 0 - 150° abdecken.

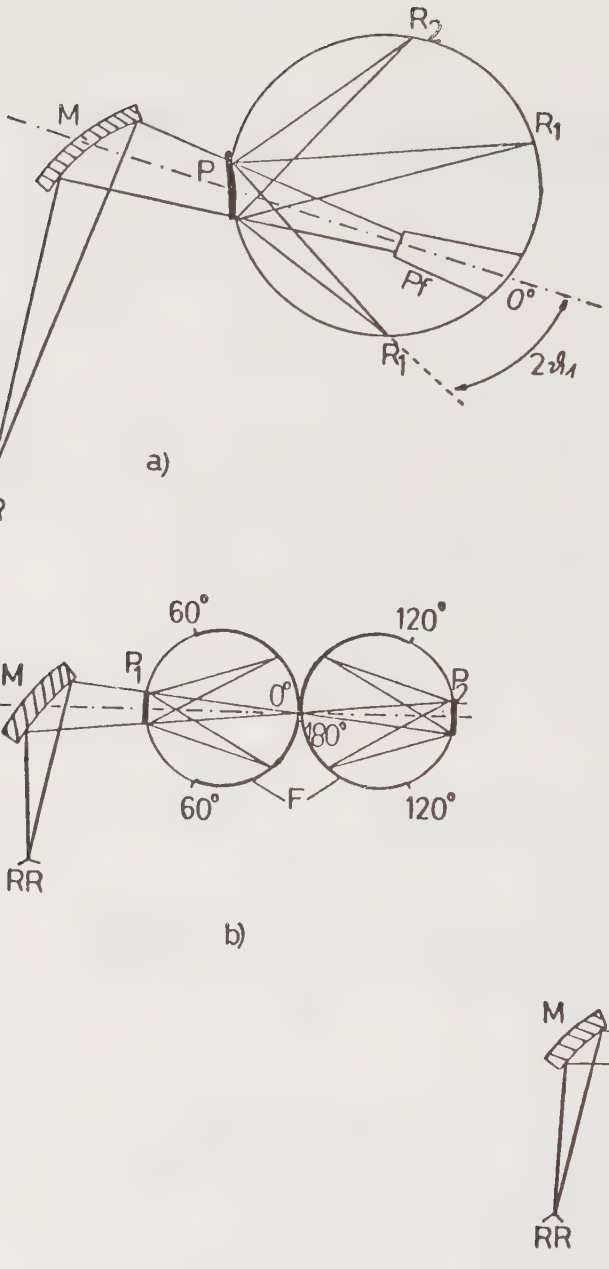


Abb. 11: a) Guinieraufnahmetechnik, b) symmetrische und
c) asymmetrische Kombination zweier Guinierkameras
M - Kristallmonochromator, P - Präparat, F - Film,
RR - Röntgenröhre, Pf - Primärstrahlfänger

Seemann-Bohlin-Verfahren (s. Abb. 12):

Dieses Verfahren arbeitet wie das Guinierverfahren mit divergentem Primärstrahl, das Präparat befindet sich nicht im Mittelpunkt der Kamera, sondern an der Kamerawand, die Messung erfolgt im Rückstrahlbereich.

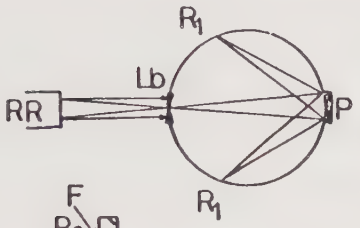


Abb. 12: Seemann-Bohlin-Verfahren

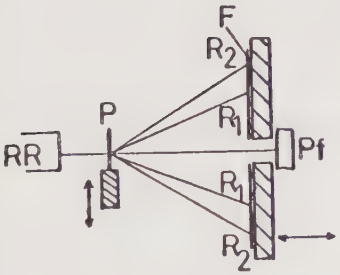


Abb. 13: Flachfilmkamera

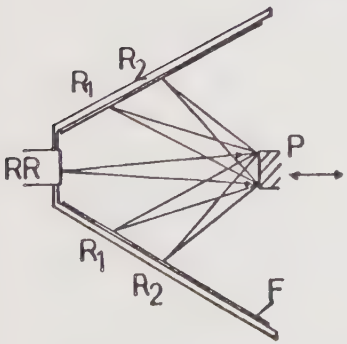


Abb. 14: Kegelfilmkamera

RR - Röntgenröhre, P - Präparat, Lb - Lochblende, R - Reflexe, Pf - Primärstrahlfänger, F - Film

Flach- und Kegelfilmverfahren (s. Abb. 13 und 14):

Hier werden die Filme nicht zylindrisch um das Präparat gebogen, sondern befinden sich ihm gegenüber in flacher oder kegelförmiger Anordnung. Es können hierbei jedoch aufgrund der geometrischen Gegebenheiten nicht alle Reflexe registriert werden. Durch Verändern des Abstands von Film und Präparat kann der jeweils interessierende Reflex eingestellt werden.

Flach- und Kegelfilmkameras werden fast ausschließlich in der Werkstoffprüfung eingesetzt, da man mit ihnen auch sehr große und unhandliche Präparate untersuchen kann. Während das Flachfilmverfahren mit parallelem Primärstrahl arbeitet, wird beim Kegelfilmverfahren divergentes Röntgenlicht eingesetzt.

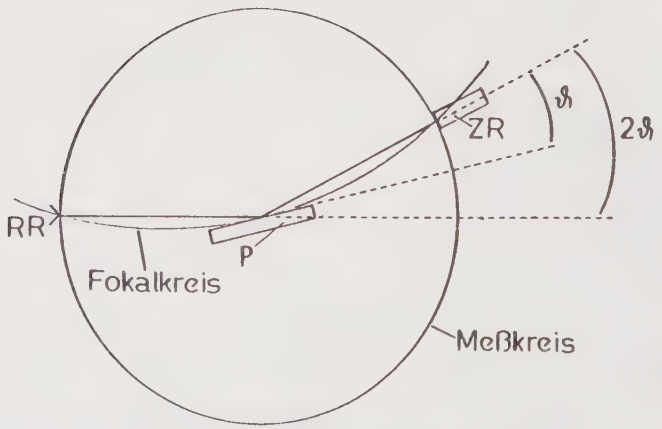


Abb. 15: Zählrohraufnahme mit Bragg- Brentano-Fokussierung
RR - Röntgenröhre, P - Präparat, ZR - Zählrohr

3.5.2. Zählrohrverfahren

Pulverdiffraktometer nach Bragg-Brentano ((40), s. Abb. 15):
Hier werden die Intensitäten der Beugungsinterferenzen mit einem Zählrohr registriert. Sie können so mit großer Genauigkeit und Geschwindigkeit gemessen und direkt (on-line) ausgewertet werden. Die Belichtungszeit ist wesentlich kürzer als bei photographischen Verfahren (Debye-Scherrer: 12 - 48 h, Bragg-Brentano: 30 - 60 min).

Das Präparat dreht sich während der Aufnahme kontinuierlich mit konstanter Geschwindigkeit, bzw. schrittweise mit konstanter Schrittweite und konstanter Verweilzeit ("step-scanning") um eine Achse senkrecht zum Primärstrahl. Bei Erreichen des Glanzwinkels wird die entstehende Interferenz von einem mit doppelter Geschwindigkeit bzw. doppelter Schrittweite um die Präparatachse umlaufenden Zählrohr registriert. Gemessen wird ausschließlich im Reflexionsbereich. Bei der Meßanordnung müssen bestimmte geometrische Bedingungen erfüllt sein:

Der Brennfleck der Röntgenröhre, die Präparateoberfläche und die Eintrittsblende des Zählrohrs müssen auf einem gemeinsamen Kreis, dem Fokussierungskreis, liegen. Jede Abweichung vom Fokussierungskreis bewirkt ebenso wie nicht parallele oder ungenügend monochromatische Röntgenstrahlung eine nicht reproduzierbare Veränderung des Diffraktogrammms. Bei der Präparation wird das Probenpulver in die Vertiefung eines Kunststoff- oder Metallprobenträgers eingebracht, die Präparateoberfläche muß eben sein, um Abweichungen vom Fokussierungskreis zu vermeiden. Außerdem muß eine ausreichende Schichtdicke die Absorption des Röntgenstrahls in der Probe gewährleisten, da sonst Beugungslinien des Präpa-

rateträgers das Difffraktogramm "verunreinigen" können (15,34).

Den Vorteilen des Bragg-Brentano-Verfahrens (einfache Präparation, geringer Zeitaufwand, Eignung für Routinekontrollen durch on-line Auswertung) stehen jedoch erhöhte Apparatekosten (Meß- und Auswerteelektronik, zusätzlicher Hochspannungsteil für das Zählrohr) gegenüber.

Bei einem Vergleich von Zählrohr- und Guinierverfahren stellte Bleimüller (16) gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren fest.

3.5.3. Messungen im Röntgenkleinwinkelbereich

Die Lage der Interferenzmaxima ist durch die Braggsche Gleichung gegeben:

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \vartheta$$

ϑ = Beugungswinkel
n = 1,2,3,...
d = Netzebenenabstand

Für die in Kristallen normalerweise auftretenden Netzebenenabstände von 0,2 - 2 nm (2 - 20 Å) ergeben sich Beugungswinkel von $> 3^{o}$ ($4 - 50^{o}$: "Röntgenweitwinkelbereich"). Bei Proben, die nur eine Fernordnung der Bausteine aufweisen (Parakristalle, flüssige Kristalle) existieren keine Netzebenen. Die Braggsche Gleichung gilt aber weiterhin, wenn man stattderen den Schichtabstand s einsetzt. Diese Schichtabstände betragen in der Regel 10 - 50 nm, es ergeben sich also Beugungswinkel $< 1^{o}$ ("Röntgenkleinwinkelbereich"). Aufgrund der Höhendivergenz des Primärstrahls können so dicht am Primärstrahl liegende Interferenzen mit den üblichen Kameras nicht mehr aufgenommen werden. Man benötigt spezielle Kleinwinkel-Meßeinrichtungen, bei denen der Primärstrahl auf Kosten der Intensität sehr stark gebündelt (Kiessig-Kamera) oder in einer speziellen Weise abgelenkt wird (Kratky-Kamera (41)).

In der Pharmazie werden solche Meßanordnungen hauptsächlich bei Untersuchung der Struktur halbfester Arzneiformen verwendet (42,43).

3.6. Quantitative Auswertung von Beugungsdiagrammen - Bestimmung des Ordnungsgrades

3.6.1. Definition des Ordnungsgrades (KI)

Das Hauptinteresse der Molekulargalenik richtet sich auf den KI fester Stoffe und seine Veränderung durch mechanische oder thermische Belastung. Die Bestimmung des KI erfordert eine quantitative Auswertung der Beugungsdiagramme, wie sie in der Polymerchemie seit langem üblich ist. Allerdings bestehen grundlegende Unterschiede in der Definition des KI bei nieder- und hochmolekularen Verbindungen.

Allgemein wird der KI definiert als der prozentuale Anteil kristalliner Substanz in einer Probe, die sowohl kristalline, als auch amorphe Anteile enthält (13,24).

Dieses 2-Phasen-Modell trifft auf makromolekulare Verbindungen zu, bei denen Bereiche hoher Ordnung von Bereichen niedriger Ordnung (z.B. Fransenmicellen) deutlich getrennt vorliegen. Bei niedermolekularen Verbindungen, die ein streng geordnetes Kristallgitter bilden, kann diese Vorstellung eines 2-Phasen-Gemisches jedoch nicht mehr zutreffen, da sich kristalline und amorphe Bereiche nicht mehr trennen lassen. Bei mechanischer Belastung entstehen vielmehr über die gesamte Probe zufällig verteilte Gitterdefekte höherer Ordnung (Gitteraufweitungen und -verzerrungen, Abbruch der Gitterkontinuität durch Bruch eines Kristalliten u.a.), so daß man einen kontinuierlichen, einpha-

sigen Übergang zwischen den beiden Extremformen "kristallin" und "amorph" annehmen muß.

Aus diesem Grund geben physikalische Mischungen aus hochkristallinen und amorphen Anteilen derselben Substanz, die oft als Referenzproben bekannten Ordnungsgrads zur Eichung der Messung verwendet werden, nicht die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse wieder. Sie können aber trotzdem als Vergleichsproben verwendet werden, weil eine Zumischung von z.B. 20% amorpher Phase dieselben Auswirkungen auf das Diffraktogramm hat wie eine Zunahme der (über die gesamte Probe verteilten) Gitterdefekte um 20%. Gegebenenfalls sind hierbei jedoch Mikroabsorptionseffekte zu berücksichtigen (zur Mikroabsorption s. Kap. 4.3.1).

Da bei Gitterdefekten die geometrischen Voraussetzungen für das Zustandekommen von Interferenzmaxima nicht mehr gegeben sind, kommt es zu einer Abnahme der Reflexintensität in Abhängigkeit von der Zahl der Störstellen. Gleichzeitig nimmt die Intensität der Untergrundstrahlung durch diffuse Streuung an diesen Störstellen zu.

3.6.2. Bestimmung des Ordnungsgrades (KI)

Ausgehend von dem o.a. 2-Phasen-Modell wird die Intensität der scharfen Peaks dem kristallinen Probenanteil und die Intensität des diffusen Beugungsuntergrunds, des sogenannten "amorphen Halos", dem amorphen Probenanteil zugeordnet. Selbst bei Nichtzutreffen des 2-Phasen-Modells kann diese Zuordnung zur Bestimmung des KI übernommen werden, da die Ab- bzw. Zunahme der Intensität in direkter Beziehung zu der Zahl vorliegender Gitterdefekte steht.

In der Literatur werden verschiedene Bestimmungsmethoden beschrieben. Sie alle führen als ersten Schritt die Trennung der Peak- und der Halointensität durch. Diese Trennung kann graphisch (8,9,11) oder über einen Rechner (10) erfolgen. Die Trennungslinie darf dabei nicht einfach durch die Fußpunkte der scharfen Peaks gelegt werden, da diese oft nur scheinbare Minima sind; sie können durch die Überlagerung der Flanken zweier Peaks entstehen. Außerdem liegt das Maximum des amorphen Halos nicht unbedingt im selben Winkelbereich wie die größten Peaks.
Dölle zieht deshalb das Spektrum einer vollständig amorphen Vergleichsprobe von dem aufgezeichneten Diffraktogramm einer teilkristallinen Probe ab (24).

Die für die jeweiligen Intensitäten erhaltenen Flächenintegrale werden zueinander in Beziehung gesetzt:
Krimm und Tobolsky (44) bestimmen den KI durch Vergleich der integrierten Halointensität der Probe mit der integrierten Intensität des Halos einer vollständig amorphen Vergleichsprobe, die man aus dem Diffraktogramm einer geschmolzenen Probe derselben Substanz erhält.
Alle anderen Bestimmungsmethoden basieren auf den Untersuchungen von Hermans und Weidinger (45), bei denen die Intensität der "kristallinen Beugung" zur Gesamtintensität des Diffraktogramms in Beziehung gesetzt wird:

$$KI\ (\%) = \frac{I_c}{I_c + I_a} \cdot 100 = \frac{I_c}{I} \cdot 100$$

I_c: Intensität der am kristallin Anteil gebeugten Strahlung
I_a: Intensität des amorphen Halos, $I = I_a + I_c$

Nach Jayme und Knolle (47) können anstelle der Intensitäten I_c bzw. I die Flächen unter den scharfen Peaks bzw. unter der gesamten Kurve zueinander in Beziehung gesetzt werden:

$$KI\ (\%) = \frac{F_k}{F_g} \cdot 100$$

F_k = Fläche unter den scharfen Peaks

F_g = Fläche unter der gesamten Kurve

Black und Lovering (8) schneiden zur Bestimmung die entsprechenden Bereiche aus Fotokopien der Beugungsdiagramme aus und setzen die jeweiligen Gewichte zueinander in Beziehung. Sie geben eine Genauigkeit von $\pm$ 10% an.

Zur Erzielung höherer Genauigkeit bestimmen Nürnberg und Mitarbeiter (13,16,24,31,46) die Flächen mit einem Polarplanimeter.

Nakai (11) rechnet zur Erzielung größerer Genauigkeit die erhaltenen Intensitäten nach dem o.a. 2-Phasen-Modell zuerst in Massenanteile kristalliner (M_c) und amorpher (M_a) Bereiche um und setzt dann diese zueinander in Beziehung:

$$KI\ (\%) = \frac{M_c}{M} \cdot 100$$

M = Gesamtmenge der Probe ($M = M_a + M_c$)

$$M_c = K_c \int I_c\ (\vartheta)\ d\vartheta$$

$$M_a^c = K_a^c \int I_a^c\ (\vartheta)\ d\vartheta$$

K_a und K_c sind hierbei Materialkonstanten für den amorphen und kristallinen Probenanteil, die aus den erhaltenen Intensitätswerten bestimmt werden können (11).

Soltys et al. (48) beschreiben eine weitere Auswertungsmöglichkeit: Sie beschreiben den Kurvenverlauf des amorphen Halos durch eine Mignot-Rondot-Funktion (49) der Form

$$y = B \cdot \left[\cos\left(\frac{x-a}{b}\right)\right]^{\alpha} \cdot \left[\frac{K^2}{K^2+(x-a)^2}\right]$$

Die Konstanten a, b, B, K und α können über ein numerisches Minimierprogramm bestimmt werden.

Der Kurvenverlauf der Peaks, also der "kristallinen Beugung" kann mit einer Gauß-Funktion des Typs

$$y = A^{-\left(\frac{x-m}{n}\right)^2}$$

mathematisch dargestellt werden.

Durch Kombination beider Funktionen lassen sich nun alle erhaltenen Diffraktogramme numerisch beschreiben und auswerten.

Zur schnellen Auswertung von Reihenuntersuchungen eignet sich folgende Methode (50,51):

Mit Proben bekannter Kristallinität (physikalische Mischungen kristallinen und amorphen Materials) wird über die Intensität des stärksten Peaks eine Eichkurve erstellt, die eine schnelle Auswertung der Reihenuntersuchungen direkt aus den erhaltenen Diffraktogrammen gestattet.

Bei diesem Verfahren muß eine hohe Reproduzierbarkeit der Intensität des Hauptpeaks sichergestellt sein. Nicht reproduzierbare Intensitätsveränderungen des Hauptpeaks z.B. durch Präparationsfehler machen eine solche Routinemethode unmöglich.

Für schnelle Routineuntersuchungen eignen sich auch Bestimmungsverfahren mit innerem Standard (52).

Die Integration der Beugungsdiagramme ist durch den Kurvenverlauf sehr erschwert, die Kurven müssen vor der Integration "geglättet" werden. Diese Glättung entfällt bei der Aufnahme mittels eines Schrittschaltwerks ("step scanning"), da hier schon gleichzeitig mit jedem Aufnahmeschritt eine Integration vorgenommen wird; die Kurve bedarf dann keiner Glättung mehr (10,34).

Fast alle Autoren arbeiten mit Vergleichsmustern bekannter Kristallinität. Als amorph gelten sprühgetrocknete, geschmolzene oder in manchen Fällen auch abgeschreckte Proben, als "hochkristallin" Einkristalle oder sorgfältig kristallisierte Pulver, Proben "bekannten Ordnungsgrades" werden durch physikalische Mischungen beider Komponenten dargestellt.

Nakai (9) gelingt die Bestimmung mit Hilfe der Ruland-Methode (55, s.u.) ohne Vergleichsmuster, allerdings benötigt auch er mehrere Proben unterschiedlicher aber unbekannter Kristallinität zum Aufstellen einer "disorder-function".

Erst Morita gelingt die KI-Bestimmung mit einer einzelnen Probe unbekannter Kristallinität (10,53).

4. KRITISCHE BETRACHTUNGEN ZUR QUANTITATIVEN AUSWERTUNG VON RÖNTGENDIFFRAKTOGRAMMEN:

Die Röntgendiffraktometrie hat sich zur Bestimmung des KI durchgesetzt, da sich mit Rechnerhilfe rasch eine hohe Genauigkeit erreichen läßt.

Allerdings muß man bei quantitativer Auswertung der Diffraktogramme beachten, daß die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der gemessenen Intensitätswerte durch einige Faktoren beeinflußt wird, die man in die Berechnung des Ordnungsgrads miteinbeziehen oder durch sorgfältige Probenpräparation vermeiden muß.

4.1. Einschränkungen durch das Verfahren

Eine konstante Untergrundstrahlung wird durch inkohärente Streuung, also z.B. durch die Streuung des Röntgenstrahls in Luft sowie durch thermische Bewegung und räumliche Ausdehnung der

der Gitterbausteine hervorgerufen. Durch die räumliche Ausdehnung weichen die Gitter"punkte" von ihren idealen geometrischen Positionen ab, die der Braggschen Reflexionsbedingung zugrundeliegen. Die Peakintensität nimmt ab, die Halointensität nimmt zu.

Die Schwächung der Intensität ist außerdem abhängig vom Beugungswinkel ϑ. Sie wird durch den Formfaktor f_o berücksichtigt, der für alle Atome in Abhhängigkeit von Beugungswinkel und Wellenlänge aus Tabellen zu entnehmen ist (39). Da jedoch der Formfaktor das Streuvermögen ruhender Atome beschreibt, muß der Formfaktor noch mit dem temperaturabhängigen Faktor B korrigiert werden, der die thermische Bewegung der Gitterbausteine berücksichtigt. Man erhält so den Debye-Faktor f:

$$f = f_0^{-B \cdot \frac{\sin^2 \vartheta}{\lambda^2}}$$

Eine weitere Zunahme der Untergrundstrahlung wird durch Gitterdefekte erster und zweiter Ordnung bewirkt, die beim Wachtum eines Kristalls entstehen (Fehlstellen im Gitteraufbau, Zwischengitterbausteine, Einbau von Fremdbausteinen und Versetzungen). Wenn sie in geringer Anzahl vorhanden sind, erniedrigen sie den Ordnungsgrad nicht. Sie erhöhen aber die Untergrundstrahlung und täuschen dadurch das Vorliegen eines größeren amorphen Anteils vor.

Black und Lovering (8) stellten z.B. fest, daß eine Digoxinprobe, die im Polarisationsmikroskop vollkommen kristallin erschien, bei Auswertung der Röntgendiagramme einen KI von nur 0,5 ergab. Ein Grund hierfür dürfte in der o.a. Problematik liegen. Außerdem ist wahrscheinlich, daß die Digoxinplättchen einen ausgeprägten Textureffekt (dazu s. Kap. 4.2.4) zeigten (24).

Bei der Wahl der Röntgenstrahlung muß außerdem beachtet werden, daß die durch den Meßstrahl angeregte Eigenstrahlung des Präparats ("Röntgenfluoreszenz") einen sehr starken Anstieg des diffusen Untergrunds bewirken kann. Bei Verwendung von CuK_{α}- Strahlung entsteht dieses Problem jedoch nur bei eisenhaltigen Präparaten (34).

Ein weiterer Anstieg der Untergrundstrahlung wird durch Faktoren hervorgerufen, die sich aus der Versuchsanordnung herleiten: Die Breite des Zählrohrspalts, die Höhendivergenz des Primärstrahls, spektrale "Verunreinigungen" der verwendeten Strahlung und große Beugungswinkel stellen unvermeidliche Abweichungen von der idealen Geometrie der Versuchsanordnung dar und führen zur Abnahme der Peakschärfe und zur Zunahme des Strahlungsuntergrunds.

Die erhaltenen Beugungsdiagramme bedürfen also einer Korrektur, bevor sie ausgewertet werden. Nakai nimmt in einer früheren Arbeit diese Korrektur vor, indem er den Untergrund hochkristalliner Saccharose ermittelt und diesen dann von den Beugungsdiagrammen anderer teilkristalliner Substanzen subtrahiert (11). Hierbei muß allerdings beachtet werden, daß der Beugungsuntergrund verschiedener Probensubstanzen - ebenso wie ihre Gesamtdiffraktogramme - verschieden ist. Die Übertragung des konstanten Strahlungsuntergrundes einer Substanz auf eine andere ist nicht zulässig!

Sinnvoller erscheint mir die Verwendung der Methode nach Ruland: Ruland entwickelte 1961 auf der Grundlage der von Kochendörfer aufgestellten Reduktionsfunktionen (54) eine exakte Berechnungsmethode (55), die die oben aufgeführten Effekte vollständig berücksichtigt. Diese Methode wurde aber wegen der sehr umfang-

reichen Berechnungen erst durch moderne Rechenanlagen für Routineuntersuchungen interessant. Nakai nimmt diese Methode auf und entwickelt ein geeignetes Rechnerprogramm (9).
Weitere Korrekturfaktoren wie Struktur-, Flächenhäufigkeits-, Polarisations-, Lorentz- und Absorptionsfaktor sind für die Bestimmung des KI weniger bedeutend und nur bei äußerst genauen Bestimmungen der Intensitätswerte (z.B. für Röntgenstrukturanalysen) wichtig (34).

4.2. Einschränkungen durch die Probe

Nach Klug und Alexander (15) ist die Intensität der Beugungsinterferenzen von folgenden Faktoren abhängig:

- Kristallinität der Probe
- Teilchengröße
- Probenschichtdicke
- Oberflächenbeschaffenheit (d.h. Planheit der Probe)
- Textureffekte (bevozugte Orientierung der Kristallite)

4.2.1. Effekt der Teilchengröße

Neben dem Ordnungsgrad ist die Primärteilchengröße der wichtigste die Reflexintensität beeinflussende Faktor (15,34,35).
Unter Primärteilchen versteht man hierbei die kleinsten vorhandenen Pulverpartikeln. Ihr Aufbau kann homogen oder heterogen sein, d.h. sie können sowohl ein Einzelkristall als auch ein Agglomerat oder Aggregat kleinerer Teilchen sein.
Kristallite sind kleine, in sich homogene Kristalle, sie stellen immer einen kohärent streuenden Bezirk dar, d.h. alle ihre Netzebenen beugen einfallende Röntgenstrahlung in derselben Weise; Kristallite sind also immer monokristallin. Sie können im Pulver-

bett zu wesentlich größeren Primärteilchen aggregieren.

Auch ein einzelner Kristall kann aus mehreren kohärenten Bezirken verschiedener Orientierung bestehen, man spricht dann von einem polykristallinen Mosaikkristall.

Ein Idealkristall ist dagegen ein homogener, nur aus einem kohärenten Gitterbereich bestehender Kristall (Einkristall). Er wäre praktisch ein sehr großer Kristallit.

Während bei einem Idealkristall grundsätzlich ein vollkommen ungestörtes Gitter angenommen wird, sind in den Realkristallen immer Gitterdefekte erster und zweiter Ordnung vorhanden.

Kristallit-, Kristall- und Primärteilchengröße müssen also nicht übereinstimmen, Teilchengröße bedeutet in diesem Zusammenhang immer die Größe der Primärteilchen, ein Primärteilchen kann dabei ein Kristallit, ein polykristalliner Kristall oder ein Agglomerat mehrerer Kristallite sein.

Da jeder Kristallit den Röntgenstrahl entsprechend seiner Orientierung zur Strahlungsrichtung beugt, muß durch geeignete Teilchengröße eine zufällige Verteilung der Kristallitorientierung im Pulverbett gewährleistet sein. Nur in diesem Fall entspricht das Pulverdiffraktogramm dem Diffraktogramm eines Einkristalls derselben Substanz. Die Teilchengröße sollte deshalb 10 µm nicht überschreiten (24,33,34,56).

Außerdem sind erst ab Teilchengrößen < 10 µm genügend Partikeln für eine statistische Verteilung vorhanden (nach Alexander et al. (57) mindestens 10 Mio. Partikeln).

Bei einer Teilchengröße > 10 µm kommt es zudem zu gegenseitiger mechanischer Behinderung der einzelnen Partikeln, so daß keine statistische Orientierungsverteilung mehr gewährleistet ist.

Bei einer Teilchengröße < 10 µm stehen auch genügend kohärente Kristallbereiche zur Beugung des Meßstrahls zur Verfügung (24). Sind im Pulverbett zu wenig kohärente Bereiche vorhanden, so erhält man nur lückenhafte Diffraktogramme, d.h. bei Aufnahmen mit Röntgenfilmen (z.B. Debye-Scherrer) erhält man nicht die üblichen konzentrischen Beugungsringe, sondern nur Punkte oder Flecke; bei Zählrohraufnahmen kann die Intensität einzelner Reflexe stark abgeschwächt sein.

Alexander et al. zeigten durch vergleichende Intensitätsmessungen an verschiedenen Korngrößenfraktionen von Quarz, daß die Reproduzierbarkeit der gemessenen Intensitäten bei mittelstark absorbierenden Pulvern (LSK ca. 20 cm^{-1}) erst ab einer Teilchengröße unter 5 µm gewährleistet ist (57).

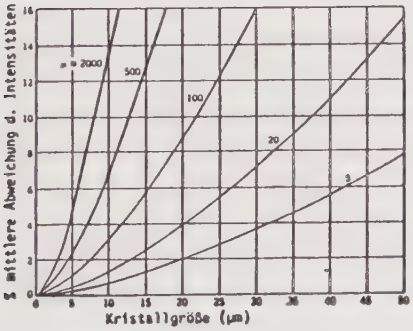


Abb. 16: Abhängigkeit der prozentualen Intensitätsschwankungen von der Feinheit der Probe (57)
µ - linearer Absorptionskoeffizient (LSK) der Probe

Andererseits dürfen die Partikeln auch nicht kleiner als 0,5 µm sein (34), da sonst die Zahl interferenzfähiger Netzebenen der einzelnen Kristallite (mind. 500 - 1000) zu gering wird. Dadurch würden sich die Peaks ebenfalls verbreitern.

Anmerkung: Die Ausdrücke "Peakverbreiterung" und "Intensitätsabnahme" werden synonym verwendet, da in der Regel die Intensität eines Peaks nicht anhand der Peakhöhe gemessen wird. Diese reagiert selbst auf geringste Störungen äußerst anfällig. Als Maß für die Peakintensität mißt man die Halbwertsbreite H des Peaks, das ist die Breite der Beugungslinie auf halber Höhe des Peaks. Die Halbwertsbreite liefert ausreichend genaue und reproduzierbare Werte, für äußerst genaue Messungen verwendet man außerdem die integrale Halbwertsbreite B; dies ist die Breite eines mit der Peakfläche flächengleichen Rechtecks, dessen Länge gleich der Höhe des Peaks ist. Für die Berechnung der integralen Breite B gilt also:

$$B = \frac{\int I(x)dx}{I_{max}}$$

Eine interessante Anwendung der Peakverbreiterung durch zu geringe Teilchengröße demonstriert Shell (58): Er bestimmt die Form von Partikeln, die kleiner als 1 µm sind, auf der Grundlage der hervorgerufenen Peakverbreiterung. Nadelförmige Kristalle, deren Längenausdehnung parallel der c-Achse der Elementarzelle verläuft und deren Durchmesser kleiner als 0,2 µm ist, ergeben scharfe Reflexe von den (001)-Netzebenen (Ebenen senkrecht zur c-Achse) und stark verbreiterte Reflexe von den (hk0)-Netzebenen (parallel der c-Achse), da in dieser Richtung die Zahl interferenzfähiger Netzebenen zu gering ist. Plättchenförmige Kristalle mit sehr geringer Dicke in Richtung der c-Achse ergeben dagegen scharfe

(hk0)- und stark verbreiterte (001)-Reflexe. Man kann also von einer gegebenen, stark verbreiterten Beugungsinterferenz ausgehend die (mittlere) Teilchengröße senkrecht zu den beugenden Netzebenen bestimmen (13,59). Durch Bestimmung in allen drei Raumrichtungen lassen sich Aussagen über die Form der Teilchen treffen.

Nach Scherrer (35) verbreitern sich die Beugungslinien durch abnehmende Primärteilchengröße nach folgender Gleichung:

$$b = \frac{k \cdot \lambda}{h \cdot \cos \vartheta}$$

b - Halbwertsbreite
h - Kristallitgröße
k - Formfaktor (etwa = 1)

Die sogenannte Teilchengrößenverbreiterung ist also proportional der verwendeten Wellenlänge und umgekehrt proportional dem cos des Beugungswinkels ϑ. D.h., selbst bei kleinen Beugungswinkeln ist bereits eine deutliche Teilchengrößenverbreiterung vorhanden, die mit wachsenden Beugungswinkel erst nur wenig, dann aber stark zunimmt.

Die durch Gitterstörungen verursachte Verbreiterung c der Beugungslinie, die sogenannte Verzerrungsverbreiterung, ist nach Stokes (35):

$$c = \frac{\gamma \cdot \sin \vartheta}{\cos \vartheta} = \gamma \cdot \tan \vartheta$$

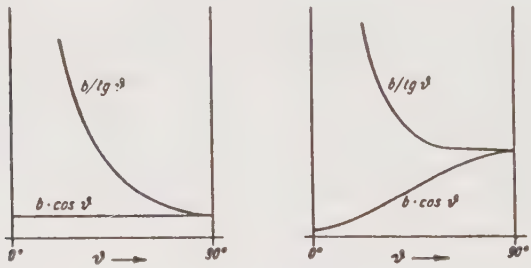
γ gibt hier das Ausmaß der Gitterverzerrung wieder.

Die Verzerrungsverbreiterung ist somit unabhängig von der Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung, ihr Ausmaß ist proportional tan ϑ, d.h. bei niedrigen Beugungswinkeln spielt die Verzerrungsverbreiterung nur eine untergeordnete Rolle, bei steigenden Beugungswinkeln nimmt sie jedoch rasch zu.

Für die beobachtete Halbwertsbreite H gilt also: H = b + c

Eine Trennung der durch zu geringe Teilchengröße und durch Gitterstörungen verursachten Linienverbreiterung läßt sich folgendermaßen durchführen (34,36):

Man trägt die Funktionen $x = B / \tan\vartheta$ und $y = B \cdot \cos\vartheta$ gegen ϑ auf. Erhält man dabei für $B \cdot \cos\vartheta$ eine Parallele zur Abszisse, d.h. ist $B \cdot \cos\vartheta$ konstant, so wird die Linienverbreiterung nur durch zu geringe Teilchengröße verursacht (s. Abb. 17a), während bei ebenfalls vorliegender Verzerrungsverbreiterung der Graph mit wachsendem Beugungswinkel ansteigt (s. Abb. 17b); dasselbe gilt entsprechend für die Funktion $a = B / \tan\vartheta$.



a) b)

Abb. 17: Trennung von Teilchengrößen- und Verzerrungsverbreiterung
a) nur Teilchengrößenverbreiterung
b) Teilchengrößen- und Verzerrungsverbreiterung (nach 36)

Eine weitere Trennungsmethode ist auf experimentellem Wege möglich: Nach Aufnahme des Diffraktogramms werden bestehende Gitterstörungen z.B. durch Tempern behoben, ohne daß sich die Teilchengröße ändert. Die dann noch vorhandene Linienverbreiterung geht auf zu geringe Teilchengröße zurück.

4.2.2. Probenschichtdicke

Die Probenschichtdicke spielt vor allem bei Aufnahmen im Rückstrahlbereich eine große Rolle. So muß durch Auswahl eines geeigneten Probenträgers gewährleistet sein, daß im Weitwinkelbereich ($3 - 50^{0}$) die Probenschichtdicke zur Absorption des Meßstrahls ausreicht, damit nicht durch Beugung am Probenträger zusätzliche Linien entstehen (34). Diese Gefahr ist vor allem bei organischen Substanzen gegeben, da diese aufgrund ihrer geringen Dichte nur einen niedrigen Massenschwächungskoeffizienten besitzen.

Ausreichende Schichtdicke ist außerdem notwendig, um maximale Intensität und minimale Linienverbreiterung zu erreichen. Nach Klug und Alexander (15) gilt für die Mindestpräparatdicke t, die einen unter dem Winkel ϑ einfallenden Röntgenstrahl im Präparat absorbiert:

$$t > \frac{3{,}2}{\mu} \cdot \frac{\rho}{\rho'} \sin\vartheta$$

μ - linearer Schwächungskoeffizient
ρ - wahre Dichte des Probenmaterials
ρ' - Dichte der Pulverprobe

Bei Transmissionsmessungen (d.h. solchen, bei denen die Probe durchstrahlt wird) genügen dagegen schon Schichtdicken um 0,2 mm (17). Es muß allerdings beachtet werden, daß die Intensität der erhaltenen Reflexe proportional der Anzahl erfaßter Beugungszentren ist, also von der Schichtdicke und Dichte der durchstrahlten Probe abhängt (44).

4.2.3. Oberflächenbeschaffenheit der Probe

Bei Röntgenbeugungsaufnahmen sollte die Präparateoberfläche eben und glatt sein. Jede unebene Probenoberfläche bedeutet eine (nicht reproduzierbare !) Abweichung von der Gerätegeometrie. Der Röhrenbrennfleck, die Präparateoberfläche und das Eintrittsfen-

ster des Zählrohrs liegen nicht mehr auf einem gemeinsamen Fokussierungskreis, dies ruft ebenfalls Linienverbreiterungen hervor.

4.2.4. Textureffekte

Pulver sind Haufwerke kleiner und kleinster kristalliner Partikeln, deren Orientierung innerhalb des Gesamt- bzw. Probenvolumens in der Regel statistisch verteilt ist.

"Textur" bedeutet nun, daß die Orientierung der Kristallite im Pulverbett nicht mehr statistisch verteilt ist, es herrscht eine bevorzugte Orientierungsrichtung vor.

Dölle (24) stellte durch wiederholte Messungen an identischen Digoxinproben ausgeprägte Intensitätsveränderungen der Beugungsmaxima fest. Die als Plättchen vorliegenden Kristallite zeigten nach der Präparation eine deutliche Vorzugsorientierung. Da nun keine statistische Orientierungsverteilung mehr vorliegt, erscheinen die Reflexintensitäten einzelner Netzebenen zu hoch, die anderer zu niedrig. Auch andere Autoren berichten von ähnlichen Textureffekten bei Pulveruntersuchungen (17,34).

Diese Intensitätsveränderungen der Peaks haben folgende Ursachen: Hält man den Winkel ϑ des einfallenden Röntgenstrahls im Maximum einer Beugungsinterferenz konstant und dreht das Präparat in seiner Ebene um einen Winkel φ, so ändert sich aufgrund der Orientierung der Primärteilchen die Zahl der Kristallite, für deren Netzebenenschar die Braggsche Reflexionsbedingung erfüllt ist. Dadurch ändert sich die Intensität dieses Reflexes. Unter bestimmten Winkeln mißt man maximale bzw. minimale Intensität. Da die reflexbildenden Netzebenenscharen im Kristallgitter verschieden orientierte Lagen einnehmen, sind auch die Winkel, unter

denen es zur Verstärkung bzw. Abschwächung einzelner Peaks kommt, verschieden. Während also Texturen die Intensität eines Beugungsreflexes erhöhen, werden gleichzeitig die Intensitäten anderer Reflexe erniedrigt; das Verhältnis der Intensitäten zueinander ist nicht mehr konstant.

Texturen kommen dadurch zustande, daß sich die Pulverteilchen bei der Präparation der Probe in einer bevorzugten Richtung orientieren. Dadurch gibt es keine statistische Verteilung der Kristallitorientierung mehr. Sehr kritische, d.h. eine Textur begünstigende, Präparationstechniken sind z.B. das Einpressen oder Einstreichen des Probenpulvers in den Probenträger oder das Rütteln oder Glattstreichen zum Erzielen einer ebenen Präparateoberfläche.

Auch durch zu große Primärteilchen (> 10 µm) können texturähnliche Effekte hervorgerufen werden, da dann die freie Beweglichkeit der Teilchen mechanisch stark behindert wird und zu wenig Teilchen für eine statistische Orientierungsverteilung vorhanden sind.

Zum Vermeiden von Textureffekten gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Versetzen der Probe mit einer Lack- oder Klebstofflösung. Im feuchten Zustand kann durch Mischen der Probe eine statistische Verteilung erreicht werden, die durch die trocknende Lösung fixiert wird. Dieses in der Kristallographie verbreitete Verfahren kann mit pharmazeutischen Hilfs- und Wirkstoffen praktisch nicht durchgeführt werden, da diese Stoffe dabei meist an- oder aufgelöst werden und es dadurch zu Um- oder Rekristallisationen kommen kann.

- Suspension des Probenpulvers in inerten plastischen Materialien wie Hartparaffinen oder Silikonen. Durch geeignete Verarbeitung kann eine Textur vermieden werden. Auch hier müssen Wechselwirkungen zwischen Suspensionsmedium und Probenpulver (z.B. Anlösen) beachtet werden, außerdem können diese Substanzen das Diffraktogramm durch eigene Interferenzen (Hartparaffin) oder eigenes Halo (Silikone) "verunreinigen".
- Aufbringen des Probenpulvers auf eine Haftschicht.
  Der ebene Probenträger wird dünn mit einer Klebstoffschicht oder Vaseline bestrichen, auf der das aufgestäubte oder aufgesiebte Pulver in dünner Schicht haftet. Diese Präparationstechnik eignet sich vor allem zur qualitativen Analyse sehr geringer Substanzmengen. Quantitative Analysen sind aber aufgrund der geringen Substanzmenge schwierig. Anlösen der Probensubstanz durch die Haftschicht oder eigene Reflexe der Haftschicht müssen beachtet werden.
- Zusetzen von Glaspulver, Korkmehl, Magnesiumoxid oder einem anderen amorphen Hilfsstoff (z.B. Aerosil^{R}).
  Durch Belegen der Kristalloberflächen werden Wechselwirkungen zwischen den Pulverteilchen wie Kohäsion und statische Aufladung vermindert. Außerdem werden vorhandene Oberflächenrauhigkeiten und Kanten geglättet, so daß weniger gegenseitige mechanische Behinderungen der Teilchen eintreten. Unter ungünstigen Umständen kann jedoch die verbesserte Beweglichkeit der Primärteilchen wiederum die Bildung von Texturen begünstigen.

Man muß außerdem beachten, daß man hier zwei Substanzen mit verschiedenen Massenschwächungskoeffizienten mischt, es kann unter bestimmten Voraussetzungen zum Effekt einer Mikroabsorption kommen (60); dieser Effekt ist bei quantitativen Mischungsanalysen zu beachten. Benutzt man einen Hilfstoff nur zum Vermeiden von Texturen, so spielt die Mikroabsorption jedoch keine Rolle (s. Kap. 4.3.1).

In höheren Konzentrationen (> 10%) zugemischte Hilfsstoffe können das entstehende Diffraktogramm durch eigene Reflexe beeinflussen.

- Kontinuierliches Bewegen des Präparats während der Aufnahme senkrecht zum Primärstrahl.

  Man addiert hierbei alle zwischen dem minimalen und maximalen Wert auftretenden Intensitätswerte und kompensiert somit die Textureffekte. Dieses Verfahren ist für Zählrohr-Verfahren allerdings nur bei step-scanning Aufnahmen möglich, da sich bei kontinuierlichen Aufnahmen Probleme mit der Synchronisation von Einstrahlwinkel ϑ und Drehbewegung ergeben.

- Texturgerechtes Füllen des Probenhalters.

  Die Probe wird hierbei von der Rückseite des Probenträgers möglichst lose gegen eine Glasplatte eingestreut und dann nur leicht festgedrückt, so daß sich die Pulverteilchen an der späteren Oberfläche statistisch anordnen können. Nach Anbringen der Bodenplatte kann der Probenträger umgedreht und die Glasplatte entfernt werden. Man erhält so ein Präparat mit ebener Oberfläche ohne Glattstreichen oder Einpressen des Präparats. Diese Präparationsmethode nach

McCreery (61) wird auch von Klug und Alexander zur Präparation texturempfindlicher Proben empfohlen (15).

4.2.5. Lösungsmittelreste

Schließlich können Röntgenspektren durch noch vorhandene Lösungsmittelreste (Verstärkung des amorphen Halos durch gelöste Bestandteile) verfälscht werden.

4.3. Untersuchung von Substanzgemischen

Sehr oft werden Feststoffdispersionen schwerlöslicher Arzneistoffe mit Hilfe der Röntgenbeugung untersucht zwecks Feststellung, ob eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit auf amorpher Form des dispergierten Wirkstoffs beruht (26,28,30,32,56,62-66). Hierbei muß beachtet werden, daß bei röntgenographischen Untersuchungen die Nachweisgrenze einer Substanz in einer anderen zwischen 5 und 10% liegt (13,14,33,34,56,67).

Ist die Konzentration des interessierenden Bestandteils < 10%, so muß durch geeignete Untersuchungen (z.B. mit physikalischen Mischungen) die Nachweisgrenze festgestellt werden. Andernfalls darf aus dem Fehlen von Interferenzen bei niedriger Konzentration eines Stoffes nicht automatisch geschlossen werden, daß dieser Stoff amorph vorliege (17).

Ebenso ist die Analyse von Gemischen polymorpher Formen sehr schwierig und meist nur dann möglich, wenn man die Beugungsdiagramme der reinen Modifikationen kennt. Quantitative Aussagen sollten sehr kritisch geprüft werden, eventuell ist eine auftretende Mikroabsorption zu berücksichtigen (s.u.).

4.3.1. Mikroabsorption

Beim Mischen von Pulvern verschiedener LSK, also auch beim Mischen verschiedener Kristallmodifikationen derselben Substanz einschließlich ihres amorphen Zustands (z.B. zum Einstellen eines "bekannten Ordnungsgrads") kommt es bei zu großen Primärteilchen zu einer Mikroabsorption, die bei quantitativen Mischungsanalysen zu beachten ist (60).

Unter Mikroabsorption versteht man nicht die Absorption von Röntgenstrahlen in der gesamten Probe ("makroskopische Absorption"), sondern in den einzelnen Pulverpartikeln. Dadurch kann es bei Gemischen zweier Komponenten verschiedener LSK zu Intensitätsverminderungen der Reflexe einer oder beider Komponenten kommen.

Die theoretische Berechnung der Reflexintensitäten homogener Pulverproben ("homogen" kann in diesem Fall auch eine stochastische Mischung sein) geht davon aus, daß die Intensität I, die von einer beliebig kleinen Volumeneinheit dV der Probe reflektiert wird, der Größe von dV proportional ist. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, daß in dV keine Absorption der Röntgenstrahlung stattfindet. Die Volumeneinheit dV muß also so klein sein, daß in ihr keine meßbare Absorption stattfindet, andererseits muß dV natürlich so groß sein, daß sie für die Gesamtheit der Probe repräsentativ ist, also größer als ein einzelnes Primärteilchen.

Sind beide Bedingungen erfüllt, werden alle Reflexintensitäten in gleichem Maße durch die makroskopische Absorption geschwächt.

Wenn nun bereits in den Primärteilchen Absorption stattfindet, können die Pulver nicht mehr als "röntgenhomogen" angesehen

werden. Es kommt zu Mikroabsorptionseffekten, die die Reflexintensitäten von Mischungspartnern mit unterschiedlichen LSK in unterschiedlichem Ausmaß abschwächen:

Mischt man z.B. zwei Komponenten A und B, deren LSK verschieden sind, kommt es durch Mikroabsorption zu unterschiedlich starker Abschwächung der Peakintensitäten der von A bzw. B gebeugten Strahlung. Das Verhältnis der Intensität der von A und B abgebeugten Strahlung entspricht dann nicht mehr dem tatsächlich vorliegenden Mischungsverhältnis der Komponenten A und B.

Der Effekt der Mikroabsorption tritt also bei nicht röntgenhomogenen Pulvern auf und ergibt Intensitätsveränderungen der von den Einzelkomponenten abgebeugten Strahlung. Deshalb ist dieser Effekt bei quantitativen Mischungsanalysen zu beachten.

Muß dieser Effekt auch bei qualitativer oder anderer quantitativer Auswertung von Röntgenspektren (z.B. Bestimmung des KI) beachtet werden?

Durch die Mikroabsorption kommt es zur Schwächung der von einer Komponente abgebeugten Strahlung. Alle Reflexe der Komponente sind in gleichem Maße betroffen, es findet keine selektive Schwächung einzelner Reflexe statt - die relativen Intensitäten innerhalb eines Teildiffraktogramms ändern sich also nicht! Auf die Winkellage der Peaks hat die Mikroabsorption ebenfalls keinen Einfluß. Deshalb können qualitative Aussagen ohne Beachtung der Mikroabsorption getroffen werden. Die Zugabe eines Hilfsstoffs z.B. zum Vermeiden von Texturen ist also ohne weiteres möglich.

Die Bestimmung des Ordnungsgrades niedermolekularer Verbindungen wird durch die Mikroabsorption ebenfalls nicht beeinflußt, da dies keine Mischungsanalyse, sondern eine Bestimmung der Anzahl

von Gitterdefekten ist (wie oben beschrieben handelt es sich bei niedermolekularen Verbindungen nicht um Gemische amorpher und kristalliner Phasen, sondern um einen einphasigen, mehr oder weniger gestörten Zustand). Die Mikroabsorption ist jedoch bei Herstellung von Vergleichsmustern "bekannten Ordnungsgrades" durch Mischen kristalliner und amorpher Phasen zu beachten, wenn die Schwächungskoeffizienten der Mischungspartner sehr unterschiedlich sind.

Auch bei KI-Bestimmungen ist die Zugabe eines Hilfsstoffs unbedenklich, da man nicht das Mengenverhältnis Probe : Hilfsstoff bestimmt. Die zur KI-Bestimmung ausgewerteten relativen Intensitäten der von der Probe abgebeugten Strahlung werden ja wie oben beschrieben nicht verändert.

Ausmaß und Berechnung der Mikroabsorptionseffekte:

Da für das Auftreten der Mikroabsorption sowohl die Teilchengröße D [cm] als auch der lineare Schwächungskoeffizient μ [cm^{-1}] maßgeblich sind, führt Brindley (60) eine Einteilung der Pulverproben nach dem Produkt $D \cdot \mu$ durch.

Es gilt demnach für "feine" Pulver: $\mu D < 0.01$

"mittlere" Pulver: $0.01 < \mu D < 0.1$

"grobe" Pulver: $0.1 < \mu D < 1$

"sehr grobe" Pulver: $\mu D > 1$

Bei "feinen" Pulvern kommt es nach Brindley (60) zu keiner Mikroabsorption, das Diffraktogramm repräsentiert das gesamte Volumen der Probe.

Bereits bei "mittleren" Pulvern wird der Röntgenstrahl in den einzelnen Partikeln geschwächt, jedoch nur in so geringem Maße,

daß er noch eine größere Zahl von Partikeln durchdringen kann, die Beugung bleibt ein "Volumenprozeß". Mittels des von Brindley eingeführten Korrekturfaktors ("particle absorption factor") lassen sich die Veränderungen des Diffraktogramms rechnerisch korrigieren.

Bei "groben" Pulvern ist die Absorption in den Einzelpartikeln so groß, daß der Röntgenstrahl nur noch wenige Partikeln durchdringt, rechnerische Korrektur ist nicht mehr möglich, da die Anzahl der erfaßten Partikeln zu gering ist, um einen statistischen Mittelwert zu ergeben.

Bei "sehr groben" Pulvern erreicht der Röntgenstrahl noch weniger Partikeln, er wird praktisch in den ersten Partikeln vollständig absorbiert - die Beugung gibt nur noch die an der Probenoberfläche vorliegenden Verhältnisse wieder, das Diffraktogramm beschreibt nicht mehr die Gesamtheit der Probe.

Die von Brindley (60) verwendeten Bezeichnungen "fein", "mittel", "grob" und "sehr grob" bezeichnen hier nicht die Korngröße des Pulvers! Sie beschreiben vielmehr eine röntgenographische Eigenschaft ($\mu \cdot D$!), nämlich das Absorptionsvermögen für Röntgenstrahlen, man sollte deshalb besser von "röntgenographisch feinen" (usw.) Pulvern reden.

Partikelgröße	linearer Absorptionskoeffizient μ				
	1	10	100	1000	10000
10^{-3} cm	←fein→	←mittel→	←grob→	←sehr grob→	
10^{-4} cm	←fein→	←mittel→	←grob→		
10^{-5} cm	←fein→		←mittel→		
10^{-6} cm	←fein→				

Tabelle 1: Klassifizierung der Probenpulver in Abhängigkeit von linearem Absorptionskoeffizient und Partikelgröße (60)

So sind z.B. Aluminiumpartikeln mit einer Größe von D = 10 µm ($D = 1 * 10^{-3}$cm ; $\mu = 131\ cm^{-1}$; $\mu D = 0.13$) bereits im Übergangsbereich zwischen mittleren und groben Pulvern einzuordnen, Kupferpartikeln derselben Größe ($D = 1 * 10^{-3}$cm ; $\mu = 470\ cm^{-1}$; $\mu D = 0.47$) sind eindeutig den groben Pulvern zuzuordnen, der Übergang zwischen mittleren und groben Pulvern liegt für Kupferpartikeln bei einer Partikelgröße von 3 µm ($\mu D = 0.15$).

Welche Bedeutung hat nun die von Brindley am Beispiel anorganischer Stoffe entwickelte Mikroabsorption bei Beugungsuntersuchungen an Arzneistoffen?

Da der Absorptionskoeffizient eine Materialkonstante darstellt, ist für die Klassifizierung der Probenpulver ("fein", "mittel", "grob") ausschließlich die Teilchengröße D ausschlaggebend. Die Mikroabsorption ist also begrenzender Faktor für die Teilchengröße der Probenpulver.

Die maximale Teilchengröße bei Röntgenbeugungsuntersuchungen beträgt verfahrensbedingt 10 µm (s.o.). Bei dieser Korngröße sind Probenpulver mit einem linearen Schwächungskoeffizienten (LSK) $\mu < 15\ cm^{-1}$ "feine" Pulver, liegt der LSK zwischen $15\ cm^{-1}$ und $150\ cm^{-1}$, so liegen "mittlere" Pulver vor. Bei einer Primärteilchengröße von 5 µm ergibt sich für "feine" Pulver $\mu < 30\ cm^{-1}$ und für "mittlere" Pulver $30\ cm^{-1} < \mu < 300\ cm^{-1}$.

Da organische Arzneistoffe hauptsächlich aus den gering absorbierenden Elementen C, H, N und O aufgebaut sind, sind ihre LSK meist kleiner als $15\ cm^{-1}$. Bei Einhaltung der Grenzpartikelgröße der Röntgenbeugung treten also keine Mikroabsorptionseffekte auf. So ergibt sich z.B. für Lactose ein LSK von $\mu = 12{,}15\ cm^{-1}$. Der Massenanteil des (im Vergleich zu C und N) verhältnismäßig stark

absorbierenden Sauerstoffs beträgt bei Lactose 55%, so daß Lactose bereits zu den stärker absorbierenden organischen Substanzen gezählt werden muß!

Bei einer Korngröße von D = 10 µm ergibt sich: µD = 0.012 .

Ein solches Pulver ist nach Brindley noch zu den feinen Pulvern zu rechnen, eine Korrektur erübrigt sich.

Die Mikroabsorption ist allerdings unbedingt zu beachten, wenn als Mischungspartner anorganische Substanzen wie Talcum, $CaCO_3$, ZnO oder TiO_2 (z.B. in Pudern) vorliegen. Durch die hohen LSK anorganischer Substanzen kommt es zu einer starken Reduzierung der maximal erlaubten Partikelgröße (s. Tab. 2).

	Lactose	Talcum	ZnO	$CaCO_3$	TiO_2
LSK $[cm^{-1}]$	12.15	77.99	152.12	207.85	496.52
max. Part.größe für "feine" Plv. [µm]	12	1.3	0.7	0.5	0.2
max. Part.größe für "mittlere" Plv.[µm]	120	12.8	6.6	4.8	2.0

Tabelle 2: Lineare Schwächungskoeffizienten (LSK) anorganischer Substanzen und daraus resultierende maximale Partikelgrößen für "feine" und "mittlere" Pulver im Vergleich mit Lactose

So ist z.B. aufgrund des sehr hohen LSK von TiO_2 hier ein "feines" Pulver für Röntgenbeugungsuntersuchungen nicht zu erhalten, da die erforderliche Teilchengröße für Beugungsuntersuchungen zu gering ist. Es kann jedoch ein "mittleres" Pulver verwendet werden (Teilchengröße max. 2 µm), die dabei auftretenden Mikroabsorptionseffekte können rechnerisch korrigiert werden. Die berechneten maximalen Teilchengrößen gelten nur für die je-

weilige Substanz. So ist ein Gemisch aus Lactose und Talcum zu den "feinen" Pulvern zu rechnen, wenn die Lactosepartikeln kleiner als 12 µm und die Talkpartikeln kleiner als 1.3 µm sind. Sind die Talkpartikeln größer als 1.3 µm ("mittlere" Pulver), so müssen die Intensitäten der Talcum-Peaks mit dem von Brindley angegebenen Korrekturfaktor (60) korrigiert werden; sind die Lactosepartikeln größer als 10 µm, so ist eine Beugungsuntersuchung nicht möglich, da die geltende Grenzpartikelgröße überschritten ist.

Während also bei anorganischen Substanzen die hohen LSK die maximalen Partikelgrößen für quantitative Mischungsanalysen bestimmen, sind bei organischen Substanzen die Anforderungen durch die Röntgenbeugung der bestimmende Faktor. Die Mikroabsorption spielt bei Mischungsanalysen organischer Stoffe nur eine untergeordnete Rolle.

Zusammenfassend ist festzustellen: Die Mikroabsorption ist ein Effekt, der bei quantitativen Mischungsanalysen von Komponenten verschiedener LSK beachtet werden muß. Da die Mikroabsorption vom LSK und der Teilchengröße des Probenmaterials abhängt, begrenzt sie bei quantitativen Mischungsanalysen die maximale Teilchengröße.

Bei allen qualitativen Analysen von Röntgenspektren kann die Mikroabsorption vernachlässigt werden.

Auch bei quantitativer Auswertung zur Bestimmung des Ordnungsgrades niedermolekularer Substanzen ist sie ohne Bedeutung, da man hier kein Mischungsverhältnis bestimmt.

Wie eine Berechnung der erlaubten Korngröße für Lactose zeigt,

sind bei den niedrigen (und auch nicht sehr verschiedenen) linearen Schwächungskoeffizienten niedermolekularer organischer Substanzen im für Röntgenbeugungsaufnahmen geltenden Korngrößenbereich (D < 10 µm) generell keine Mikroabsorptionseffekte zu befürchten.

4.4. Zusammenfassung

In Abhängigkeit vom Gitteraufbau ergeben sich bei Bestrahlung eines Kristalls mit monochromatischer Röntgenstrahlung Beugungsmaxima in verschiedenen Winkeln zum Primärstrahl. Aus der Gesamtheit der erhaltenen Maxima, dem Diffraktogramm, können Rückschlüsse auf das vorliegende Kristallgitter getroffen werden.
Bei der Auswertung des Diffraktogramms gibt es verschiedene Zielsetzungen. Qualitative Analysen (Identität, Reinheit, Polymorphieuntersuchungen) sind ohne größere Probleme möglich.
Quantitative Auswertung (Bestimmung von Ordnungs- und Umsetzungsgraden, Mischungsanalysen) ist problematischer, da eine Vielzahl von Faktoren die Intensität der Beugungsmaxima beeinflussen kann. Diese Faktoren sind zum Teil durch das Verfahren selbst bedingt (s. Kap. 4.1), teils ergeben sie sich aus der Probenpräparation (s. Kap 4.2).
Während die verfahrensbedingten Einflußfaktoren nur zu einem geringen Grad minimiert werden können, können die durch die Probe bedingten Einflußfaktoren durch sorgfältige Präparation weitgehend vermieden werden. Hierzu ist es notwendig, die in der

Fachliteratur für die Präparation anorganischer Probensubstanzen angegebenen Parameter auf ihre Bedeutung bei der Präparation und Untersuchung organischer Substanzen zu untersuchen.

Während z.B. Probenschichtdicke und Textureffekte sowie Gitterdefekte durch Zerkleinerung bei anorganischen Substanzen eine untergeordnete Rolle spielen, werden sie bei organischen Probensubstanzen zu den wichtigsten Einflußfaktoren.

Anhand der Mikroabsorption, die bei Mischungsanalysen anorganischer Substanzen unbedingt beachtet werden muß, konnte dagegen gezeigt werden, daß dieser Faktor seine Bedeutung bei der Untersuchung organischer Substanzen verliert.

Die Bestimmung des Ordnungsgrades niedermolekularer organischer Substanzen wird heute durch den Einsatz leistungsfähiger Rechenanlagen vereinfacht und beschleunigt (s. Kap. 3.6.2). Diese Rechner erlauben die Verwendung aufwendiger Auswerteverfahren, die eine weitgehende Korrektur verfahrensbedingter Einflußfaktoren zulassen. Die durch die Probe bedingten Einflußfaktoren sind jedoch nur durch sorgfältige Präparation zu vermeiden.

In den Versuchsteilen B und C dieser Arbeit sollen deshalb mögliche Fehlerquellen bei der Auswahl des Probenmaterials und der Probenpräparation aufgezeigt werden.

VERSUCHSTEIL B

EINFLUSS DES KRISTALLHABITUS AUF DIE BILDUNG VON TEXTUREN

5. EINFÜHRUNG

Wie sich am Beispiel der Mikroabsorption zeigt, sind bei Röntgenbeugungsuntersuchungen an niedermolekularen organischen Substanzen Faktoren, die bei Beugungsuntersuchungen an den stärker absorbierenden anorganischen Pulvern in jedem Fall beachtet werden müssen, nur in besonderen Fällen von Bedeutung, während andere Faktoren, wie Texturbildung, wesentlich wichtiger werden.
Da vor allem Texturen zu Fehlinterpretationen der Diffraktogramme führen können, soll im folgenden der Vorgang der Bildung von Texturen näher untersucht werden. Aus dem Einfluß texturfördernder (Kristallhabitus, falsche Primärteilchengröße, Präparationsfehler) und texturhemmender Faktoren (Hilfsstoffzusatz, verfeinerte Präparationstechnik) auf die Entstehung von Texturen können Rückschlüsse auf den Vorgang der Texturbildung gezogen sowie Wege zum Erkennen bzw. Vermeiden von Texturen abgeleitet werden.

PROBLEMSTELLUNG

Anhand von röntgendiffraktometrischen Untersuchungen mit Bragg-Brentano-Fokussierung werden von verschiedenen Autoren Texturerscheinungen erwähnt (17,24,34), die sich in Erhöhung bzw. Erniedrigung der Intensitäten einzelner Beugungsmaxima zeigen. Während diese Tatsache für qualitative Auswertungen von Röntgenspektren keine Bedeutung hat, ist sie für quantitative Auswertung von Röntgenspektren (z.B. Bestimmung des Kristallinitätsgrades) von großer Bedeutung.

Sehr viele Arzneistoffe neigen - vor allem nach dem Zerkleinern - zur Ausbildung von Texturen. Der Grund liegt im Aufbau ihrer Kristallgitter. In den meisten der organischen Molekülkristalle existieren, bedingt durch unterschiedliche Besetzungsdichte der verschiedenen Kristallflächen mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen, ausgeprägt polare bzw. apolare Kristallflächen (69). Die Bindungskräfte zwischen apolaren Kristallflächen sind geringer als die zwischen polaren Flächen. Dadurch existieren in den organischen Molekülkristallen meist ausgeprägte Gleit- und Bruchebenen. Bei der Zerkleinerung werden die Kristalle entlang dieser Ebenen gespalten. Der Anteil der apolaren Flächen an der gesamten Grenzfläche der Kristallite steigt dadurch an.

Bei der Kristallisation aus Lösung wachsen Kristallflächen unterschiedlicher Polarität verschieden schnell. Dadurch entsteht der Habitus eines Kristalls (69).

Durch die Zerkleinerung entlang bestimmter Flächen entstehen weitgehend uniforme (gleichgeformte) Partikeln. Da diese Grenzflächen auch dieselbe Polarität aufweisen, kann die statische Aufladung des Pulvers zunehmen. Dadurch wird die Bildung von Texturen begünstigt.

Da vermutet werden muß, daß das Ausmaß der Texturbildung vor allem durch die Kristallform beeinflußt wird, wurden in dieser Arbeit Provokationsversuche mit extremen Kristallformen durchgeführt. Dazu sollten Kristalle verschiedener Form, aber gleicher Modifikation verwendet werden.

6. AUSWAHL DER MODELLSUBSTANZ

Als Modellsubstanz eignet sich hier Acetylsalicylsäure (ASS). ASS kristallisiert aus unpolaren Lösungsmitteln in langen Nadeln, aus polaren in dünnen Plättchen (70).

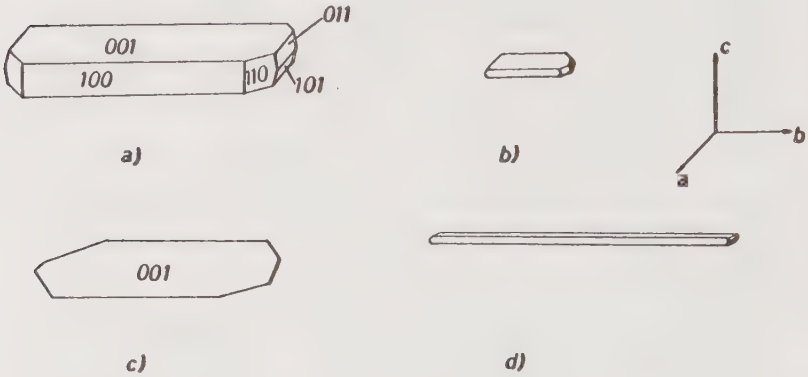


Abb. 18: Kristallformen von ASS durch Rekristallisation aus unterschiedlichen Lösungsmitteln (nach (70))
a) Handelsware
b) polare Lösungsmittel - Plättchen (Ethanol, Aceton)
c) Wasser - sehr dünne Plättchen
d) unpolare Lösungsmittel - Nadeln (Dioxan, n-Heptan)

Von Tawashi et al. (71) wurden diese Kristallhabiti als verschiedene Modifikationen von ASS interpretiert, nachfolgende Arbeiten (67,72,73) wiesen aber diesselbe Modifikation bei beiden Kristallformen nach.

Auch in den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchsreihen blieben trotz unterschiedlichster relativer Intensitäten die Winkellagen der Peaks konstant (relative Standardabweichung 0,54%). Es liegt also in allen untersuchten Kristallformen dieselbe Modifikation vor.

Zersetzung von ASS kann durch Feuchtigkeitsausschluß und Licht-

schutz eingeschränkt werden, Verunreinigung durch Salicylsäure kann man mit der $FeCl_3$-Probe mit ausreichender Empfindlichkeit ausschließen.

Die bei der Kristallisation eventuell gebildeten Zersetzungsprodukte, nach Jerslev fast ausschließlich Salicylsäure, bilden mit ASS ein Mischkristallisat, dessen Menge jedoch nicht ausreicht, um im Diffraktogramm Störungen hervorzurufen. Es bilden sich schwache, diskrete "extra-lines", die sich auf Intensität und Winkellage der Hauptpeaks nicht auswirken (67).

6.1. Grundlegende Überlegungen zur Kristallisation von ASS

ASS ist gut löslich in polaren organischen Lösungsmitteln wie Ethanol (14%) oder Aceton (10%), während die Löslichkeit in Wasser (0,3%) und unpolaren organischen Lösungsmitteln wie Petrolether, Heptan oder Cyclohexan (< 0,5%) nur gering ist.

Aufgrund der guten Löslichkeit in Ethanol macht hier die Rekristallisation wenig Schwierigkeiten. Glasby und Ridgway (74) konnten 1968 den Ostwald-Mierschen Bereich für ASS bestimmen (s. Abb. 19). Dieser Bereich zwischen der Löslichkeitskurve (-o-o-o-) und der Übersättigungskurve (-•-•-•-) ist ein metastabiler Bereich, in dem noch keine spontane Keimbildung in der Lösung erfolgt, Störungen der Lösungsschichten (Rühren, Reiben an der Glaswand, etc.) oder ein Zusatz von Impfkristallen können jedoch die Kristallisation einleiten. Die Übersättigungskurve ist keine genau definierbare Grenzlinie wie etwa die Löslichkeitskurve, sondern ein Bereich, in dem die Zahl der spontanen Keimbildungen exponentiell zunimmt. Die gewünschten kleinen Kristalle entstehen also bei raschem Passieren des Ostwald-Mierschen Be-

reichs. Dazu wird eine gesättigte, erwärmte Lösung von ASS in Ethanol unter Rühren schnell in eine ebenfalls gesättigte Kühllösung eingetropft.

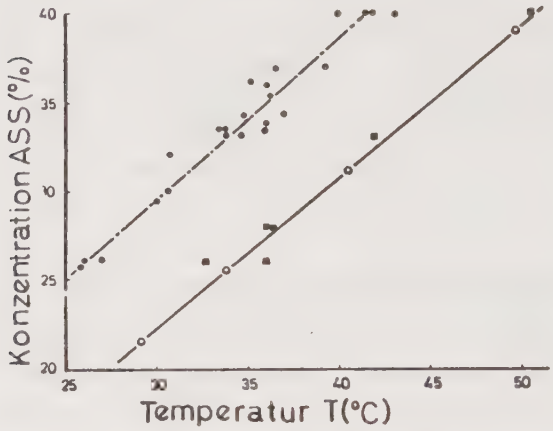


Abb. 19: Lage des Ostwald-Mierschen Bereichs bei Kristallisation von ASS aus Ethanol (nach (74))
-o-o-o- Löslichkeitskurve
-●-●-●- Übersättigungskurve (Erklärung im Text)
● spontane Keimbildung
■ Keimbildung bei Störung der Lösungsschichten

Die Rekristallisation aus unpolaren Lösungsmitteln ist aufgrund der geringen Löslichkeit problematischer: Schnelles Fällen aus gesättigten Lösungen erzeugt zu viele Fehlstellen in den entstehenden Kristallen (73). Deshalb wird eine erwärmte, gesättigte Lösung von ASS in Petrolether im Rotationsverdampfer kontinuierlich eingeengt. Um "Ausheilen" eventuell entstandener Fehlstellen im Kristallgitter zu ermöglichen, werden die Kristalle noch einige Zeit in Kontakt mit der Mutterlauge belassen.
Dieses Verfahren ist nicht rationell; Bauer beschreibt ein Verfahren der Kristallisation durch Phaseninversion (73): ASS wird

in einem polaren Lösungsmittel gelöst, durch Zugabe eines unpolaren, mit diesem mischbaren Lösungsmittels wird die Löslichkeit der ASS bis zur beginnenden Kristallisation herabgesetzt. Auch in diesem Fall existiert ein Ostwald-Mierscher Bereich analog der Löslichkeitsverminderung durch Temperaturerniedrigung. Hier liegen jedoch zwei Phasen unterschiedlicher Polarität vor. Um den gewünschten Kristallhabitus zu erhalten, muß man zuerst die Frage klären, in welcher Phase die Kristallisationskeimbildung erfolgen soll.

In nahezu gesättigten Lösungen sind in Abhängigkeit von der Zeit noch Reststrukturen des ursprünglichen Kristallgitters vorhanden. Dies sind Gruppierungen weniger Gitterbausteine, die im ersten Lösungsschritt als Einheit solvatisiert werden, so daß die ursprüngliche Gitteranordnung noch erhalten bleibt.

Bei der Rekristallisation können solche Reststrukturen als Kristallisationskeime wirken, so daß man wieder die Ausgangsmodifikation erhält, obwohl aus thermodynamischen Gründen eine andere Kristallmodifikation entstehen müßte. Dieser Effekt wird als "Memory-Effekt" bezeichnet.

In Lösung bilden sich jedoch gleichzeitig Assoziate der molekular gelösten Gitterbausteine, deren Anordnung von der Polarität des Lösungsmittels und der gelösten Bestandteile bestimmt wird. Diese Assoziate bilden nach dem Passieren des Ostwald-Mierschen Bereichs die Kristallisationskeime.

Da die gewünschten Kristallnadeln nur bei der Kristallisation aus unpolaren Medien gebildet werden, muß der Ostwald-Miersche Bereich schnell passiert werden, damit spontane Keimbildungen in großer Zahl im unpolaren Medium erfolgen. Man erreicht dies durch

schnelles Eintropfen des Phaseninversionsmittels unter intensivem Rühren. Da bei dieser Vorgehensweise die in der gesättigten polaren Lösung noch erhaltenen Reststrukturen und die neu gebildeten Assoziate der ASS-Moleküle nicht vollständig zerstört werden können, haben die so erhaltenen Kristalle eine etwas veränderte Form im Vergleich zu den aus Petrolether kristallisierten Nadeln. Jene haben praktisch nur eine eindimensionale Ausdehnung entlang der b-Achse der Elementarzelle. Die hier gewonnenen Kristalle bilden verbreiterte Nadeln, haben also eine zusätzliche Ausdehnung in Richtung der a-Achse der Elementarzelle.

Für die Beugungsuntersuchungen stehen somit folgende Kristallformen zur Verfügung:

Kristallform E: Durch Kristallisation aus Ethanol erhaltene rechteckige bis quadratische Kristallplättchen mit Kantenlängen von 30 - 70 µm.

Kristallform Pe: Durch Kristallisation aus Petrolether erhaltene Kristallnadeln mit einer Länge bis zu 170 µm und einer Dicke bis zu 15 µm.

Kristallform Phi: Bei Kristallisation durch Phaseninversion gebildete verbreiterte Nadeln mit einer Länge von 160 - 500 µm und einer Breite von 30 - 60 µm.

6.2. Zerkleinerungsverhalten der einzelnen Kristallformen

Die erhaltenen Kristalle sind für Röntgenbeugungsuntersuchungen zu groß. Sie müssen vor der Probenpräparation weiter zerkleinert werden. Da vor allem der Einfluß der Kristallform auf die Tendenz zur Texturbildung untersucht werden sollte, wurde die Form der

Kristalle nach Zerreiben in einer Porzellanreibschale nochmals untersucht:

Die aus Ethanol kristallisierten Plättchen (Proben "E") zerbrechen beim Verreiben in kleinere rechteckige Plättchen und gehen bei sehr starkem Zerreiben in noch kleinere quadratische Plättchen über.

Beim Zerreiben der aus Petrolether kristallisierten Nadeln (Proben "Pe") bilden sich kleinere Nadeln (mit gleicher Relation von Länge zu Dicke) und eine geringe Menge unregelmäßiger Bruchstücke.

Eine polarisationsmikroskopische Untersuchung der durch Phaseninversion erhaltenen Kristalle (Proben "Phi") zeigt, daß hier nicht homogene Einzelkristalle, sondern polykristalline Kristalle bzw. Agglomerate mehrerer Kristallite vorliegen. Diese zerbrechen beim Zerreiben in nadelförmige Kristalle, die im Gegensatz zu den Ausgangskristallen unter den Polarisationsmikroskop einheitlich erscheinen (die Kristallaggregate bzw. polykristallinen Kristalle zerfallen also in monokristalline Bruchstücke).

Alle drei Kristallformen laden sich, vor allem nach dem Zerreiben, stark elektrostatisch auf, besonders ausgeprägt ist dies bei den Kristallnadeln (Probe Pe) aufgrund der größeren Oberfläche.

7. DURCHFÜHRUNG DER RÖNTGENBEUGUNGSUNTERSUCHUNGEN

7.1. Präparation der Proben

Um die Einflüsse der Kristallform auf die Texturbildung zu untersuchen, werden Provokationsversuche durchgeführt. Dabei wird versucht, mit den verschiedenen Kristallformen durch bewußte

Präparationsfehler (Einpressen der Probe in den Präparateträger, Glattstreichen der Probenoberfläche, Rütteln und Klopfen der Probe im Präparateträger) Texturen zu provozieren.

Als Vergleich werden von allem Kristallformen texturfrei präparierte Proben vermessen. Hierzu wird ein rechteckiger, von hinten befüllbarer Probenträger verwendet (s. Abb. 20). Das Probenpulver wird nach der Methode von McCreery präpariert, damit das Entstehen einer präparationsbedingten Textur verhindert wird. Dabei wird die Vorderseite des Probenträgers mit einer Glasplatte abgedeckt und das Probenpulver von der Rückseite her gegen diese Glasplatte eingestreut. Nach Befestigen der Bodenplatte kann der Probenträger umgedreht und die Glasplatte entfernt werden. Man erhält so eine ebene Präparateoberfläche ohne Glattstreichen der Probe (61).

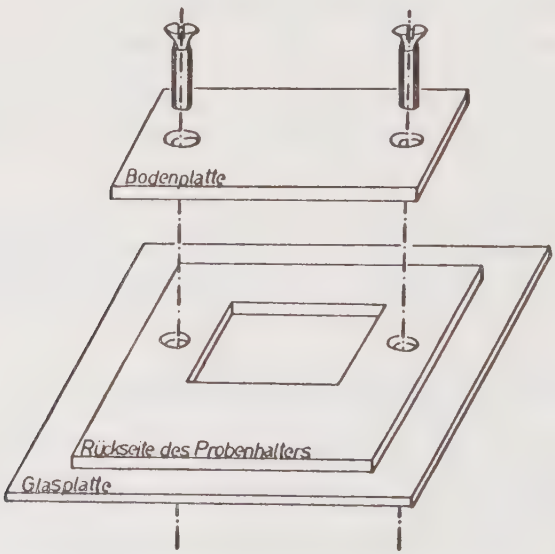


Abb. 20: Probenträger der Vergleichsproben

Bei den Provokationsversuchen werden die Präparate wiederholt vermessen, vor jeder Messung werden sie in ihrer Ebene gedreht, um eine vorliegende Textur erkennen zu können. Hierzu wird ein achteckiger Probenträger verwendet, der es gestattet, bei gleichbleibender bestrahlter Pulveroberfläche das Präparat in seiner Ebene senkrecht zur Primärstrahlrichtung zu drehen (Winkel φ = 0, 45 und 90° - s. Abb. 21).

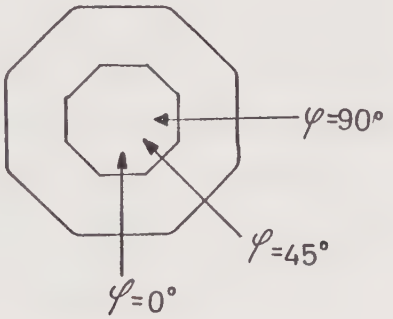


Abb. 21: Probenträger der Provokationstests mit Primärstrahl (Aufsicht)

Gemessen wird mit CuK_α-Strahlung in einem Philips Vertikalzählrohrgoniometer PW 1050/25 in einem Winkelbereich von 6 - 30°.
Da die elektrostatische Aufladung der Kristalle die Präparation sowohl der Vergleichs- als auch der Provokationsproben stark behindert, wird versucht, durch Zusatz von hochdisperser Kieselsäure (Aerosil^R 200) in Konzentrationen < 1% die Aufladung zu vermindern.

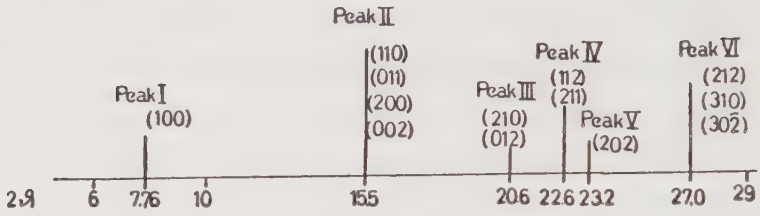


Abb. 22: ASS-Bezugsdiffraktogramm (nach 75)

Durch wechselnde Versuchsbedingungen (Primär- und Zählrohrblende, unterschiedliche Präparatedichten durch unterschiedliche Präparation, Unterschiede in der Größe der bestrahlten Pulveroberfläche bei Provokations- und Vergleichsproben) ist ein direkter Vergleich der Absolutintensität der Beugungsmaxima der verschiedenen Proben nicht immer möglich. Ein Vergleich der relativen Intensitäten der einzelnen Diffraktogramme ist jedoch immer möglich. Als Bezugspeak kann der Peak II gewählt werden, da er die größte Intensität des Diffraktogramms besitzt. Dieser Peak entsteht durch Überlagerung der Braggreflexe der Netzebenenscharen (110), (011), (200) und (002). Die verschiedene Orientierung dieser Netzebenenscharen im Kristallgitter sorgt dafür, daß die Intensität dieses Peaks am wenigsten durch Texturen beeinflußt wird.

Ein in einem Vorversuch durchgeführter Vergleich der schnell aus Ethanol kristallisierten Kristallform E1 mit der langsam kristallisierten Form E2 zeigt, daß durch die schnellere Kristallisation nicht mehr Fehlstellen im Kristallgitter entstehen.

7.2.1. Vergleichsproben:

Zum Vergleich mit den späteren Provokationsversuchen wurde versucht, mit allen Kristallformen texturfreie Proben zu präparieren (s.o.). Die Präparation des in einer Reibschale ohne Aerosilzusatz zerriebenen Probenmaterials ist wegen starker elektrostatischer Aufladung des Probenpulvers sehr erschwert, wie die unterschiedlichen Werte der sorgfältig präparierten Vergleichsproben ohne Aerosil zeigen (s. Tab. 3). Durch die elektrostatische Aufladung wird die Beweglichkeit der Pulverteilchen untereinander stark behindert. Es bilden sich außerdem Agglomerate mehrerer Kristallite, deren Größe über die Grenzkorngröße (Primärteilchengröße maximal 10 µm) hinausgeht. In diesen Agglomeraten bilden sich - bedingt durch die extreme Kristallform - Vorzugsorientierungen der Kristallite aus. Die gemessenen Intensitätswerte sind somit wenig reproduzierbar.

Probe Nr.	Intensität [$\cdot 10^4$ Impulse/s] Peak I	II	III	IV	V	VI	rel. Intensitäten (II = 1.0) Peak I	II	III	IV	V	VI	Kristallform	
Literaturangaben (75)							0.32	1	0.19	0.52	0.23	0.70		
1	7.29	26.75	3.7	13.14	3.4	11.69	0.27	1	0.14	0.49	0.13	0.44	Merck	Proben ohne Aerosil
2	7.1	10.47	1.47	3.83	1.57	4.72	0.68	1	0.14	0.37	0.15	0.45	E	
3	10.27	19.58	2.28	8.6	3.14	11.38	0.52	1	0.11	0.44	0.16	0.58	E	
4a	12.3	13.1	0.98	3.49	1.9	4.73	0.94	1	0.08	0.27	0.15	0.36	E	
4b	10.15	11.53	0.9	3.65	1.9	4.5	0.88	1	0.07	0.32	0.16	0.39	E *	
5	4.58	11.71	1.98	6.28	1.78	7.13	0.39	1	0.17	0.54	0.15	0.61	Pe	Proben mit Aerosil
6	14.89	18.52	2.06	8.56	4.25	11.76	0.8	1	0.11	0.46	0.23	0.63	Phi	
7	4.6	15.93	3.98	13.22	3.53	11.4	0.29	1	0.25	0.83	0.22	0.72	E	

*) Probe um 90^0 gedreht

Tabelle 3: Absolute (links) und relative (rechts) Beugungsintensität der Vergleichsproben

Dies wird besonders bei Probe 4a/b (s. Tab. 3) deutlich, bei der die Probe nach Drehung um 90^{o} erneut vermessen wurde. Die Intensitäten der Peaks I, II und VI sinken ab, während die des Peaks IV ansteigt. Diese Textur kann nur durch die elektrostatische Aufladung bewirkt worden sein, da die Vergleichsprobe weder eingepreßt noch glattgestrichen oder gerüttelt wurde.

Um die elektrostatische Aufladung zu vermindern, wird den Proben 5, 6 und 7 Aerosil als Antistatikum zugegeben (Konzentration < 1%, dadurch kein Einfluß auf die Meßwerte). Die Aufladung wird stark reduziert, bei Kristallform Pe jedoch nicht vollständig unterbunden. Die geringe Menge des zugesetzten Aerosils reicht hier nicht zur Belegung der gesamten Oberfläche aus.

Die Werte der Proben mit Aerosil zeigen eine recht gute Übereinstimmung, auch mit Literaturwerten (75). Die Verminderung der elektrostatischen Aufladung erlaubt also weitgehend texturfreie Präparation.

Auffällig sind jedoch die hohen Intensitätswerte des Peaks I bei Probe 6 (Kristallform Phi) und des Peaks IV bei Probe 7 (Kristallform E). Es fällt auf, daß auch bei den Provokationstests bei allen Proben der Kristallform Phi (Proben 11,12,17,18 - s. Tab. 4 und 5) für Peak I immer überdurchschnittlich hohe Werte gemessen werden. Dasselbe gilt für Peak IV bei Präparaten der Kristallform El (Proben 9,13,14 - in Tab. 4 und 5).

Man erhält also in Abhängigkeit von der Kristallform Veränderungen einzelner Peakintensitäten, die sich auch durch optimale Probenpräparation nicht vermeiden lassen.

Es wird also bereits bei den Vergleichspräparaten deutlich, daß die Verwendung von Kristallen extremer äußerer Form große Schwie-

rigkeiten mit sich bringt. Die Probenpräparation von Handelsware (ASS Fa. Merck, s. Probe 1 in Tab. 3) bereitet keine Probleme. Die hier etwas erniedrigten Intensitätswerte zeigen, daß bei der schnellen industriellen Kristallisation von ASS eine Vielzahl von Gitterbaufehlern entsteht.

7.2.2. Provokationstests ohne Aerosilzusatz

In den Provokationstests sollte die Auswirkung der Kristallform auf die Entstehung von Texturen bei der Probenpräparation untersucht werden. Dabei wurde versucht, durch bewußt falsche Präparationstechnik eine Textur im Probenpulver zu erhalten.

Probe 8 (s. Tab. 4): Hier wurde zuerst versucht, die Auswirkung einer offensichtlichen Textur auf das Beugungsdiagramm aufzuzeigen: Die bei Kristallisation der Form E2 erhaltenen großen, aber sehr dünnen Kristallplättchen wurden ohne Zerkleinerung in einen Probenträger unter Pressen und Glattstreichen der Oberfläche eingebracht. Schon makroskopisch zeigte sich eine ausgeprägte Schichtanordnung der Kristalle sowie eine starke Vorzugsorientierung. Dies bewirkt zusammen mit der ungeeigneten Teilchengröße deutlichste Veränderungen in den Beugungsdiagrammen: Die Intensitäten der Peaks steigen bis um das 4-fache an (dies ist ein Effekt der zu großen Kristalle, die kohärenten Bezirke sind sehr groß) und schwanken bei Drehung senkrecht zur Ebene des Primärstrahls sehr stark. Die Intensitätsschwankungen sind bei Peak II erwartungsgemäß geringer als bei den anderen Peaks. Die Peaks III, IV, V und VI treten nur unter bestimmten Winkeln auf.

Probe Nr.	Intensität [$\cdot 10^4$ Impulse/s] Peak I	II	III	IV	V	VI	rel. Intensitäten (II = 1.0) Peak I	II	III	IV	V	VI	Kristallform
Literaturangaben (75)							0.32	1	0.19	0.52	0.23	0.70	
8a	115.24	92.48	-	1.48	3.2	1.72	1.25	1	-	0.02	0.03	0.02	E2
8b	139.0	45.24	-	-	-	-	3.07	1	-	-	-	-	E2
8c	101.6	96.64	0.8	3.6	-	-	1.05	1	0.08	0.37	-	-	E2
9a	10.9	19.27	4.67	14.84	3.1	15.03	0.57	1	0.24	0.77	0.16	0.78	E1
9b	5.96	18.7	6.12	11.65	5.09	16.41	0.32	1	0.33	0.62	0.27	0.88	E1
9c	8.51	17.68	4.07	13.67	3.95	12.0	0.48	1	0.23	0.77	0.22	0.68	E1
10a	5.25	7.29	0.88	2.56	0.64	3.79	0.72	1	0.12	0.35	0.09	0.52	Pe
10b	5.56	7.06	0.8	2.5	0.74	3.84	0.79	1	0.11	0.35	0.10	0.54	Pe
10c	6.14	7.85	0.75	2.53	0.8	3.7	0.78	1	0.10	0.32	0.10	0.47	Pe
11a	25.95	17.6	1.02	3.18	2.64	7.72	1.47	1	0.06	0.18	0.15	0.44	Phi
11b	22.74	16.4	0.9	2.9	2.0	6.45	1.39	1	0.05	0.18	0.12	0.30	Phi
11c	24.8	19.07	1.37	3.31	2.0	8.13	1.30	1	0.07	0.17	0.10	0.43	Phi
12a	16.55	22.07	2.65	7.05	2.2	8.8	0.75	1	0.12	0.32	0.10	0.40	Phi
12b	13.35	17.1	2.4	6.85	2.05	8.2	0.78	1	0.14	0.40	0.12	0.48	Phi
12c	11.6	14.15	2.25	7.22	1.95	7.22	0.82	1	0.16	0.51	0.14	0.51	Phi

-) Peak nicht erkennbar

Es gilt für alle Proben "a": $\varphi = 0^o$, "b": $\varphi = 45^o$, "c": $\varphi = 90^o$

Tabelle 4: Absolute (links) und relative (rechts) Beugungsintensität der Provokationstests ohne Aerosilzusatz

Probe 9 (s. Tab. 4): Das Probenpulver der Kristallform E1 wird in der vorgeschriebenen Partikelgröße (< 10 µm) in den Probenträger eingepreßt und glattgestrichen. Bei Drehung des Präparats sind Veränderungen sowohl der absoluten als auch der relativen Intensitäten innerhalb der Meßreihe feststellbar: Die Intensität des Peaks I nimmt nach Drehung fast um die Hälfte ab, auch die Intensitäten der anderen Peaks verändern sich nach Drehung erheblich. Auch die Intensität von Peak II (Reflexe der Ebenen (110), (011), (200), (002)) wird durch Texturen beeinflußt, allerdings sind hier die Veränderungen am geringsten, weil sich durch die verschiedene Orientierung der Netzebenen im Kristallgitter Intensitätserhöhungen und -abschwächungen teilweise kompensieren. Peak

II eignet sich also am besten als Bezugsgröße.

Die Intensität des Peaks V (202) unterliegt dagegen bei Drehung des Präparats deutlich größeren Schwankungen. Peaks, die durch Beugung an nur einer Netzebenenschar entstehen (z.B. I, V) sind wesentlich anfälliger gegenüber Texturen als Peaks, bei denen sich Interferenzmaxima mehrerer Netzebenenscharen überlagern, da sich bei letzteren Verstärkungen und Abschwächungen in einem bestimmten Winkelbereich kompensieren können.

Auffällig ist der sehr hohe Wert für IV, der wie oben bereits erwähnt, bei Kristallen vom Typ E immer auftritt.

Für einen Winkel φ', bei dem die Intensität für I minimal wird, ergeben sich für III, V und VI maximale Werte, die Intensität von IV wird minimal.

Ein Vergleich der relativen Intensitäten macht die Auswirkungen der Texturen noch deutlicher: Die Verhältnisse sind gegenüber den sonst gemessenen Werten deutlich verändert, außerdem treten unter Drehung des Präparats deutliche Schwankungen auf. Die Veränderung der Werte für I und IV bei Drehung des Präparats verläuft parallel und ist der Veränderung von III, V und VI entgegengesetzt.

Probe 10 (s. Tab. 4): Aus Petrolether kristallisierte Nadeln (Form Pe) wurden mit Hilfe einer Glasplatte in einen Probenträger eingepreßt und glattgestrichen; die starke elektrostatische Aufladung des Pulvers verhindert eine völlig ebene Oberfläche.

Auffällig sind die verglichen mit den Vergleichsproben recht hohen relativen Intensitätswerte von Peak I (s.o.). Bei Drehung des Präparats treten Schwankungen auf, die aber wesentlich geringer sind als bei Probe 9; auch die relativen Intensitäten

lassen keine deutlichen Veränderungen erkennen, es liegt also keine Vorzugsorientierung (Textur) vor.

Die Ausbildung einer Textur wird durch die elektrostatische Aufladung, die die freie Beweglichkeit der Teilchen untereinander beeinträchtigt, verhindert. Im Vergleich mit anderen Meßwerten zeigt sich jedoch, daß die für I gemessenen Intensitäten zu hoch und die für IV, V und VI zu niedrig sind.

Diese Tatsache läßt sich folgendermaßen erklären: Durch die elektrostatische Aufladung agglomerieren die Kristallite zu wesentlich größeren Primärteilchen. Durch die extreme Nadelform der Kristallite ergibt sich in diesen Agglomeraten eine Vorzugsorientierung der Kristallite, die Agglomerate sind texturiert. Die Agglomerate selbst bilden keine Textur mehr. Sie sind jedoch für Beugungsuntersuchungen zu groß.

Durch die elektrostatische Aufladung kommt es also zur Bildung von "Mikrotexturen" (Texturen in begrenzten Teilbereichen des Präparats); die entstehenden Agglomerate sind in ihrer freien Beweglichkeit durch ihre Größe stark eingeschränkt, so daß weder eine Textur noch eine statistische Orientierungsverteilung entstehen kann. Als Folge davon ändern sich zwar die gemessenen Werte bei Drehung nur wenig, die Intensitätswerte der einzelnen Beugungsmaxima sind jedoch auch nicht mehr reproduzierbar.

Um die Aufladung des Probenmaterials zu vermindern, kann Aerosil als Antistatikum zugegeben werden (s. dazu Probe 15 und 16).

In Probe 11 (s. Tab. 4) wurden Kristalle der Form Phi (Nadeln) ohne weitere Zerkleinerung (zur Vermeidung der elektrostatischen Aufladung) mit einer Glasplatte in den Probenträger eingepreßt und die Oberfläche glattgestrichen.

Probe 11 läßt weder statistische Kristallitorientierung noch Textur erkennen. Hier stören die zu großen Primärteilchen.

In Probe 12 (s. Tab. 4) wurden dieselben Nadeln weiter zerkleinert. Um trotz der starken Aufladung eine ebene Probenoberfläche zu erhalten, wurde der mit dem Probenpulver gefüllte Probenträger nach Abdecken der Präparateoberfläche mit einer Glasplatte mehrmals mit einer Kante auf eine harte Unterlage aufgestoßen. Man erhält dadurch eine ebene Präparateoberfläche bei deutlich erhöhter Packungsdichte des Probenpulvers.

Auffällig ist die hohe Intensität des Peaks I, für III und IV ist sie zu niedrig. Drehen des Präparats ändert daran nichts. Andere Proben mit der Kristallform Phi zeigen ebenfalls hohe Werte für Peak I sowie niedrige Werte für III und IV.

Auch die Schwankungen der relativen Intensitäten bei Drehung des Präparats geben weder einen Hinweis auf eine Textur, noch auf eine statistische Orientierungsverteilung. Bei beiden Proben scheint also die Beweglichkeit der Kristallite durch die elektrostatische Aufladung des Pulvers und damit durch Agglomeration stark eingeschränkt zu sein.

7.2.3. Provokationsversuche mit Aerosilzusatz

Da sich die elektrostatische Aufladung des Probenpulvers als sehr störend für die Präparation erwies, wurden mit allen Kristallformen erneute Provokationsversuche durchgeführt, wobei als Antistatikum Aerosil^{R} in Konzentrationen < 1% zugesetzt wurde.

Probe Nr.	Intensität [$\cdot 10^4$ Impulse/s] Peak I	II	III	IV	V	VI	rel. Intensitäten (II =1.0) Peak I	II	III	IV	V	VI	Kristallform
Literaturangaben (75)							0.32	1	0.19	0.59	0.23	0.70	
13a	6.72	17.44	4.3	12.47	3.5	12.42	0.39	1	0.25	0.72	0.20	0.71	El
13b	6.54	14.9	3.32	12.45	5.28	9.63	0.44	1	0.22	0.84	0.35	0.65	El
13c	5.75	16.7	4.51	10.4	2.32	10.71	0.34	1	0.27	0.62	0.14	0.64	El
14a	10.83	27.01	5.24	17.39	2.6	12.61	0.40	1	0.19	0.64	0.10	0.47	El
14b	9.1	28.32	4.82	15.69	3.0	14.33	0.32	1	0.17	0.55	0.11	0.51	El
14c	10.22	20.21	4.9	14.31	2.8	12.12	0.51	1	0.24	0.71	0.14	0.60	El
15a	10.14	16.12	2.25	7.94	2.7	9.62	0.63	1	0.14	0.49	0.17	0.60	Pe
15b	11.29	17.33	2.18	7.9	3.0	10.33	0.65	1	0.13	0.46	0.17	0.60	Pe
15c	11.74	17.15	2.37	8.04	3.01	10.3	0.68	1	0.14	0.47	0.18	0.60	Pe
16a	6.4	11.66	2.11	6.83	1.8	8.09	0.55	1	0.18	0.59	0.15	0.69	Pe
16b	7.43	13.0	2.26	7.05	1.97	8.23	0.57	1	0.17	0.54	0.15	0.63	Pe
16c	7.13	13.11	2.3	7.86	2.05	9.0	0.54	1	0.18	0.60	0.16	0.69	Pe
17a	23.38	22.84	1.71	8.13	4.3	13.82	1.02	1	0.07	0.36	0.19	0.61	Phi
17b	27.38	22.76	1.8	8.04	4.56	13.64	1.2	1	0.08	0.35	0.20	0.60	Phi
17c	27.96	26.4	1.64	8.2	4.12	+	1.06	1	0.06	0.31	0.16	+	Phi
18a	19.13	23.08	3.86	10.99	2.2	10.08	0.83	1	0.17	0.48	0.10	0.44	Phi
18b	15.61	21.56	3.74	11.49	2.73	10.61	0.72	1	0.17	0.53	0.13	0.49	Phi
18c	14.16	20.13	3.46	10.72	2.90	11.0	0.70	1	0.17	0.53	0.14	0.55	Phi

+) Peak nicht gemessen

Es gilt für alle Proben "a": $\varphi = 0^{o}$, "b": $\varphi = 45^{o}$, "c": $\varphi = 90^{o}$

Tabelle 5: absolute (links) und relative (rechts) Beugungsintensität der Provokationstests mit Aerosilzusatz

Proben 13 und 14 (Kristallform El, s. Tab. 5): Durch Zugabe von Aerosil^{R} konnte die Aufladung des Probenpulvers fast vollständig verhindert werden.

In Probe 13 wurde E1 nach Zerreiben in den Probenträger eingepreßt und die Oberfläche glattgestrichen. Bei Probe 14 wurde der Probenträger nach Abdecken der Präparatoberfläche mehrmals mit einer Kante auf eine harte Unterlage aufgestoßen (vgl. Probe 12). Wie bei allen Proben mit Aerosilzusatz treten auch hier Intensitätsschwankungen des Peaks II auf, die Auswertung der relativen Intensitäten wird dadurch erschwert. Es sind bei beiden Proben unter Drehung des Präparats Intensitätsveränderungen erkennbar, die auf das Vorliegen einer Textur schließen lassen, sie sind jedoch geringer als bei Probe 9, wo ebenfalls die Kristallform E1, allerdings ohne Aerosilzusatz, verwendet wurde.

Es zeigt sich also bereits bei Aerosilkonzentrationen unter 1%, daß Aerosil die Tendenz zur Texturbildung vermindern kann, indem es die Kristalloberflächen belegt und so die Primärteilchen trennt.

Probe 14: Die gemessenen Intensitäten bestätigen eine Textur. Sie ist allerdings anderer Art als bei den Proben 9 und 13. Dies liegt an der andersartigen Präparation der Probe 14. Während bei den Proben 9 und 13 die Kristallplättchen flach im Probenträger liegen, stehen sie bei Probe 14 auf einer Kante. Da die Meßbedingungen bei Probe 13 und 14 diesselben waren, lassen sich die gemessenen Intensitäten direkt vergleichen:

Die Intensitäten der Peaks I, II und IV sind im Vergleich mit Probe 13 wesentlich höher, bei den Peaks III und VI nimmt die Intensität nur wenig zu und bei V ab.

Das bedeutet: Bei Kristallplättchen bildet sich eine ausgeprägte Schichttextur, bei der die Lage der Schichtebenen Art und Ausmaß der Intensitätsveränderungen bestimmt.

Proben 15 und 16 (Kristallform Pe - s. Tab. 5): Durch Zugabe von Aerosil^{R} (<1%) konnte aufgrund der großen Oberfläche des Probenmaterials die elektrostatische Aufladung zwar stark vermindert, aber nicht vollständig verhindert werden. Die Proben 15 und 16 wurden analog den Proben 13 und 14 präpariert.

Bei beiden Proben schwanken die Intensitäten von Peak II wiederum sehr stark, so daß eine Auswertung der relativen Intensitäten nicht möglich ist.

Bei Probe 15 sind durch Drehung deutliche Intensitätsschwankungen festzustellen, die allerdings nicht mit den bei Probe 9 auftretenden Intensitätsschwankungen (bei Vorliegen einer Textur) übereinstimmen.

Auch bei Probe 16 sind Intensitätsveränderungen zu erkennen, allerdings weniger deutlich als bei Probe 15. Außerdem liegen die Intensitäten bei Probe 16 im Mittel niedriger als bei Probe 15. Dies kann nicht mit der geringeren Dichte der Probe 16 erklärt werden, da nicht alle Intensitäten im selben Maß abnehmen (I,II und V nehmen stark ab, IV und VI wenig, III bleibt gleich).

Beide Proben zeigen also keine ausgeprägte Textur; die veränderten Intensitätswerte beweisen jedoch, daß auch keine statistische Orientierungsverteilung vorliegt.

Das Ausmaß der Intensitätsschwankungen sowie die maximalen Intensitäten der einzelnen Peaks sind bei der durch Einpressen und Glattstreichen präparierten Probe 15 größer als bei der durch Klopfen präparierten Probe 16. Preß- und Scherkräfte wirken also eher texturbildend als Vibrationen.

Dies führt zu folgendem Schluß: Beide Proben zeigen in Teilbereichen des Präparats - mehrere Primärteilchen umfassend - Texturen, die gleichgerichtet sind, sich aber nicht über das gesamte Präparat erstrecken. Bei Zunahme der Größe dieser texturierten Bereiche (z.B. bei Anwendung verstärkter Scherkräfte) können für die einzelen Peaks höhere Maximalwerte gemessen werden, die Intensitätsschwankungen nehmen dabei ebenfalls zu.

Proben 17 und 18 (Kristallform Phi, s. Tab. 5): Nach Zugabe von Aerosil^{R} und weiterer Zerkleinerung wurden die Proben 17 und 18 wie die Proben 13 und 14 präpariert.
Auch hier schwanken die Intensitäten des Peaks II so stark, daß eine Auswertung der relativen Intensitäten nicht möglich ist.
Veränderungen der absoluten Intensitäten beim Drehen der Präparate deuten bei beiden Proben auf eine Textur analog Probe 9 hin. Die Reflexintensitäten dieser beiden Proben verändern sich in etwas anderer Weise als bei Probe 9, die eine andere Kristallform besitzt. Diese bewirkt selbst schon eine Veränderung der Intensitätsverhältnisse, außerdem wirkt sie sich auch auf die Art der entstehenden Textur aus.
Die unterschiedlichen Intensitätsmuster der Proben 17 und 18 kommen durch die verschiedene räumliche Orientierung der Schichtebenen zustande - während die "Kristallbretter" bei Probe 17 flach im Probenträger liegen, stehen sie bei Probe 18 auf einer Kante (vgl. Probe 14).
Es fällt auf, daß das Ausmaß der Intensitätsschwankungen bei Probe 18 größer ist als bei Probe 17, man könnte also der Probe 18 einen höheren Texturgrad zuordnen.

7.3. Zusammenfassung

Nr.	Kristall-form	Präparation	Textur
1	Merck	O	-
2	E2	O	(+)
3	E2	O	(+)
4	E2	O	+
5	Pe Ae	O	-
6	Phi Ae	O	-
7	El Ae	O	-
8	E2	P	++ *
9	El	P	++
10	Pe	P	(+)
11	Phi	P	(+) *
12	Phi	K	(+)
13	El Ae	P	+
14	El Ae	K	+
15	Pe Ae	P	(+)
16	Pe Ae	K	-
17	Phi Ae	P	+
18	Phi Ae	K	+

Präparation der Proben:
O: Der Probenträger wurde von der Rückseite her gefüllt, zwecks statistischer Anordnung der Kristallite
P: Das Probenpulver wurde in den Träger eingepreßt und mit einer Glasplatte glattgestrichen
K: Der Probenträger wurde mit einer Kante auf eine harte Unterlage aufgestoßen

Ae: Proben mit Aerosil^{R}

*: zusätzlicher Störfaktor: Teilchengröße

-: Keine Textur erkennbar
(+): weder Textur noch statistische Verteilung
+: Textur erkennbar
++: Textur deutlich erkennbar

Tabelle 6: Übersicht über das Auftreten von Texturen

Teilchengröße

Wie in der Fachliteratur für überwiegend anorganische Stoffe beschrieben zeigt sich auch bei organischen Stoffen ein erheblicher Einfluß der Teilchengröße auf die gemessenen Intensitätswerte (Probe 8,11).

Die freie Beweglichkeit großer Teilchen ist eingeschränkt, außerdem sind für eine statistische Kristallitorientierung zu wenig Teilchen vorhanden.

Die Verwendung von Probenmaterial geeigneter Teilchengröße ist also die wichtigste Voraussetzung für reproduzierbare Meßwerte.

Kristallhabitus

Kristallplättchen zeigen bei provokativer Präparation die größte Neigung zur Texturbildung bei gleichzeitig geringster elektrostatischer Aufladung, während bei Kristallnadeln keine Textur zu erzielen war. Diese Aussagen sind jedoch stoff- und präparationsspezifisch, die Texturbildung sollte bei allen Messungen jeweils neu überprüft werden.

Die Auswirkungen des Kristallhabitus auf die Intensitäten sind jedoch vielfältiger und betreffen nicht nur die Texturbildung, sie können auch direkt die Peakhöhe beeinflussen, da bei Kristallen mit hauptsächlich ein- oder zweidimensionaler Ausdehnung (Nadeln oder Plättchen) die kohärent streuenden Bezirke für einzelne Netzebenenscharen stark vergrößert bzw. verkleinert sind. Dadurch kommt es zur Intensitätszu- bzw. -abnahme einzelner Reflexe, die für die jeweilige, extreme Kristallform charakteristisch ist, für die zu analysierende Substanz jedoch eine nicht reproduzierbare Veränderung der relativen Intensitäten bedeutet. Intensitätsveränderungen treten dann auch bei ordnungsgemäßer Präparation auf.

Auch die Art einer Textur ist abhängig von der Kristallform. So bilden Kristalle zweidimensionaler Ausdehnung (Plättchen) eine zweidimensionale Textur, d.h. ausgeprägte Schichten mit streng orientierten Kristalliten. Die Lage der Schichtebene hat Einfluß auf die Diffraktogramme. Auch nur wenig verbreiterte Nadeln zeigen diesen Schichteffekt.

Daher sollten möglichst keine extremen Kristallformen für Röntgenbeugungsuntersuchungen verwendet werden. Quantitative Aussagen sind sonst nur sehr eingeschränkt möglich.

Bildung von Agglomeraten

Bei Bildung von Agglomeraten sind die entstehenden Primärteilchen für Beugungsuntersuchungen zu groß, die gemessenen Peakintensitäten sind nicht mehr reproduzierbar.

Bei extremen Kristallformen wie Nadeln oder Plättchen können die Kristallite in den Agglomeraten außerdem in einer bevorzugten Richtung orientiert sein. Die Agglomerate selbst bilden jedoch keine Textur mehr aus.

Hilfsstoffe wie Antistatika, Gleitmittel oder oberflächenaktive Substanzen können die Bildung von Agglomeraten stark einschränken oder ganz verhindern.

Hierzu ist ein Hilfstoff wie Aerosil^{R} ideal, da aufgrund seiner großen Oberfläche eine sehr geringe Menge ausreicht, um die Oberfläche der Kristalle zu bedecken bzw. die Kristalle zu separieren. Außerdem kann Aerosil in hohem Maße Feuchtigkeit aufnehmen. Dies ist wichtig, da auch Wasserfilme auf den Kristalloberflächen durch Kapillarkräfte und Oberflächenspannung zu Agglomeraten führen können. Wie die durchgeführten Versuche zeigen, wird die Aufladung bereits durch Aerosil-Konzentrationen unter 1% stark vermindert, so daß gute Probenpräparation möglich ist. In diesem Konzentrationsbereich ist es nicht unbedingt erforderlich, einen amorphen Hilfsstoff einzusetzen, da auch kristalline Zusätze in Konzentrationen bis 5% die Diffraktogramme nicht wesentlich stören. Es ist also auch ein Zusatz von Talkum, Magnesiumstearat oder Magnesiumoxid möglich.

Auswirkung des Hilfsstoffzusatzes

Die Auswirkungen eines Aerosilzusatzes können selbst bei geringen Konzentrationen sehr verschieden sein, sie sind abhängig von der Art des Probenmaterials.

Bei Proben, deren Präparation nur wenig durch interpartikuläre Wechselwirkungen erschwert wird, läßt sich in den Provokationstests ohne Aerosil leicht eine eindeutige Textur erzeugen. Bereits bei geringem Aerosilzusatz nimmt die Texturbildung ab, da durch die Belegung der Kristalloberfläche mit Aerosil die extreme Teilchenform abgerundet wird.

Bei Proben, die stark zur Agglomeration neigen, wird durch das Aerosil^{R} die Beweglichkeit der Kristallite durch Abnahme der Agglomerierneigung erhöht. Diese Tatsache führt zu vermehrter Textur.

Die Zugabe eines Hilfsstoffs kann also auch unerwünschte Effekte haben. Die Auswirkungen auf die gemessenen Intensitätswerte müssen zuvor für mehrere Hilfsstoffkonzentrationen genau untersucht werden.

Entstehen einer Textur

Bei Präparationsfehlern oder bestimmten Kristallformen finden wir in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern Textur in diskreten Bereichen, wobei sich auch mehrere nicht zusammenhängende Texturbereiche in derselben Probe bilden können. Die Gesamtgröße dieser gleichartig texturierten Bereiche ist abhängig von den verschiedenen texturbildenden Faktoren. Sie kann stufenlos zunehmen und sich schließlich zusammenhängend über das gesamte Präparat erstrecken. Dies ist das Endstadium einer Textur.

Ab einer bestimmten Größe texturierter Bereiche erkennt man Intensitätsschwankungen beim Drehen des Präparats, die sich nicht eindeutig auf eine bestimmte Ursache zurückführen lassen. Nimmt die Größe der Bereiche weiter zu, erkennt man die Vorzugsorientierung.

In Anlehnung an den Kristallinitätsgrad kann man also einen "Texturgrad" oder "Texturindex" definieren. Seine Bestimmung ist allerdings problematisch.

Bei routinemäßigen Röntgenbeugungsaufnahmen wird der "Texturgrad" der Probe oft einen undefinierten Wert zwischen statistischer Verteilung und vollständiger Orientierung annehmen. Aussagen aus quantitativer Auswertung von Röntgenbeugungsdiagrammen können also erst getroffen werden, wenn das Vorliegen einer Textur ausgeschlossen ist.

8. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

8.1. Darstellung der verschiedenen Kristallformen von ASS

8.1.1. Kristallisation aus Ethanol 98% - Kristallform E1

Eine gesättigte, erwärmte Lösung von ASS (550 ml, 57°C) wird unter Rühren schnell in eine ebenfalls gesättigte Kühllösung von ASS (200 ml, -10 bis -4°C) eingetropft. Die entstandenen Kristalle werden über einen Büchnertrichter abgesaugt, das restliche Solvens in einem beheizbaren Exsiccator (40-43°C, 10 h) entfernt. Es entstehen rechteckige bis quadratische Kristallplättchen mit Kantenlängen von 30 - 70 µm.

Kristallform E2

150 ml einer nicht vollständig gesättigten ethanolischen Lösung von ASS werden mit 100 ml Wasser versetzt und 15 h bei -18°C aufbewahrt. Es bilden sich große plättchenförmige Kristalle, zum Teil in sphärolithischer Anordnung, die nach Abtrennen und Trocknen als rechteckige Kristallplättchen mit Kantenlängen von 130 µm - 1,84 mm vorliegen.

8.1.2. Kristallisation aus Petrolether - Kristallform Pe

Eine gesättigte, erwärmte Lösung von ASS in Petrolether (Siedebereich des Petrolethers 50-70°C, Temperatur der gesättigten Lösung 50°C) wird in einem Rotationsverdampfer bei 30 bis 40°C kontinuierlich eingeengt. Die entstehende Kristallsuspension wird noch 2-3 Tage in Kontakt mit der Mutterlauge belassen, danach wie oben beschrieben (s. Kap. 8.1.1) abgetrennt und getrocknet. Es bilden sich nadelförmige Kristalle mit 30 - 170 µm Länge und 7 - 15 µm Dicke.

8.1.3. Kristallisation durch Phaseninversion - Kristallform Phi

50 g ASS werden in 500 ml Ethylacetat gelöst, unter Rühren werden ca. 150 ml Cyclohexan zugegeben, bis ASS ausfällt. Die Kristalle werden 2 Tage in Kontakt mit der Mutterlauge belassen. Nach Abtrennen und Trocknen (s. Kap. 8.1.1) erhält man wenig Nadeln mit 65 - 160 µm Länge und 5 - 10 µm Breite und Kristalle mit 160 - 500 µm Länge aber 30 - 60 µm Breite.

8.2. Röntgenbeugung

Röntgengenerator: Iso Debyeflex 1000, Fa. Richard Seifert & Co, Ahrensberg

Goniometer: Vertikalzählrohrgoniometer PW 1050/25, Fa. Philips, Kassel

Zählrohr: Xe-Proportionalzählrohr PW 1711/10, Fa. Philips, Kassel

Auswertung: Ratemeter PW 1362, Timer PW 4262, Analyser PW 4280, Schreiber PR 4010/00, Fa. Philips

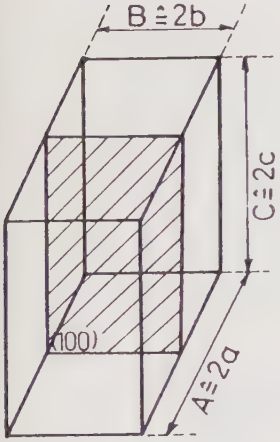
Verwendete Strahlung: CuK_{α}, monochromatisiert durch Ni-Filter

Beschleunigungsspannung 40 kV	Röhrenstrom 30 mA
Divergenzblende $0,7 - 1^{o}$	Zählrohrblende $0,1^{o}$
Zählrate $1 \cdot 10^{4}$ cps	Zeitkonstante 0,5 s
Abtastgeschwindigkeit $2^{o}(2\vartheta)$/min	Winkelbereich $6 - 30^{o}$ (2ϑ)

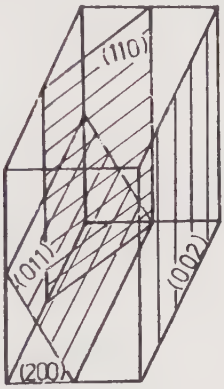
Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

8.3. Kristallsymmetrie von ASS

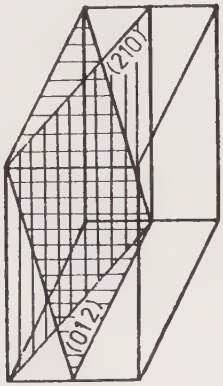
Abb. 23: Lage der Netzebenenscharen im Kristallgitter
Es ist jeweils nur eine Ebene der Schar eingezeichnet. Die Seitenlängen betragen das Doppelte der Achsabschnitte a, b und c, es sind somit acht Elementarzellen dargestellt.



Peak I



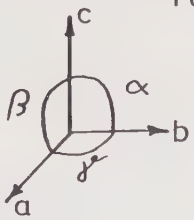
Peak II

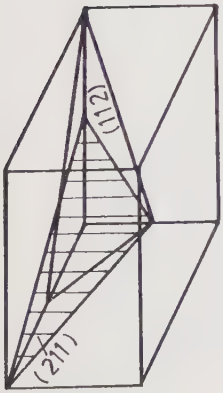


Peak III

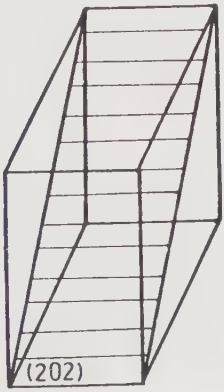
Kristallsymmetrie: monoklin

a = 1,1446 nm $\alpha = 90^{o}$
b = 0,6596 nm $\beta = 95^{o}42'$
c = 1,1388 nm $\gamma = 90^{o}$

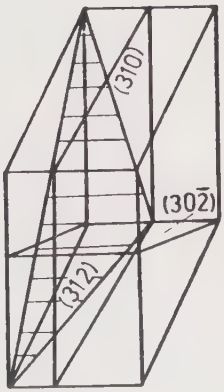




Peak IV



Peak V



Peak VI

VERSUCHSTEIL C

UNTERSUCHUNG DER AUSWERTBAREN EINDRINGTIEFE VON RÖNTGENSTRAHLEN BEI RÖNTGENBEUGUNGSUNTERSUCHUNGEN AN PULVERFÖRMIGEN ARZNEISTOFFEN

9. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Nach Klug und Alexander (15) stellt neben der Kristallinität, der Teilchengröße und Textureffekten auch die Probenschichtdicke einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung von Röntgenbeugungsdiagrammen dar. Damit keine Beugungslinien des Probenträgers im Diffraktogramm der Probensubstanz auftreten, muß eine minimale Schichtdicke t gegeben sein. Diese kann nach Gleichung (1), die auch Krischner (34) angibt, berechnet werden:

$$t = \frac{3{,}2}{\mu} \cdot \frac{\rho}{\rho'} \cdot \sin\vartheta \quad (1)$$

μ - linearer Absorptionskoeffizient
ρ - wahre Dichte des Probenmaterials
ρ' - Dichte der Probe (Schütt- bzw. Stampfdichte)
ϑ - Beugungswinkel

Gleichung (1) leitet sich aus den Absorptionsgesetz her; sie dient zur Berechnung der maximalen Eindringtiefe von Röntgenstrahlen in Materie (s.u.).

Allein die Berücksichtigung einer minimalen Probenschichtdicke bei Klug und Krischner spricht dafür, daß bei der Röntgenbeugung nicht nur die kristallographischen Verhältnisse der Probenoberfläche, sondern auch tieferer Schichten erfaßt werden.

Von anderen Autoren wurden jedoch Unstimmigkeiten zwischen Ergebnissen der Thermoanalyse und der Röntgenbeugung gefunden, die durch die Annahme erklärt wurden, die Röntgenbeugung erfasse nur die Probenoberfläche, während die Thermoanalyse die kristallographischen Verhältnisse der gesamten Probe wiedergebe (76). Dafür wird folgende Erklärung gegeben: Ein an den Netzebenen

tieferer Probenschichten gebeugter Röntgenstrahl muß vor der Detektion das gesamte Deckmaterial durchdringen. Hierbei würde er an den Netzebenen der darüberliegenden Schichten erneut in die Tiefe des Pulvers abgebeugt und somit der Detektion entzogen. Nach dieser Aussage erfaßt die Röntgenbeugung also nur die Probenoberfläche.

Auch Brandenberger (36) vertritt die Meinung, daß die Probenschichtdicke, deren kristallographischer Zustand im Diffraktogramm wiedergegeben wird ("auswertbare Eindringtiefe") nur 0,01 - 0,001 mm betrage. Brandenberger geht bei dieser Annahme jedoch von anorganischen Substanzen aus, deren hohe Absorption eine derartige Reduzierung der Eindringtiefe bewirkt (s.u.).

Würde die Annahme, die Röntgendiffraktometrie sei eine reine Oberflächenmethode, zutreffen, wäre eine qualitative oder halbquantitative Gemischanalyse, die Untersuchung fester Lösungen und die Bestimmung von Kristallinitäts- und Umwandlungsgraden nicht möglich.

Die genannten Diskrepanzen führten zu den in diesem Teil beschriebenen Versuchen. Durch Beugungsuntersuchungen an einem System zweier übereinandergeschichteter Substanzen soll die auswertbare Eindringtiefe der Röntgenstrahlen in organischen Substanzen geringer Absorption untersucht werden.

10. DURCHFÜHRUNG DER BEUGUNGSUNTERSUCHUNGEN

10.1. Auswahl der Substanzen

Phenacetin wurde in verschiedenen Schichtdicken auf eine Harnstoffschicht aufgebracht. Um eine reproduzierbare Versuchsanordnung zu gewährleisten und um ein konstantes Beugungsmuster der

Harnstoffschicht sicherzustellen, wurde der Harnstoff zu Tabletten von 18 mm Durchmesser verpreßt.

In einem Vorversuch wurde festgestellt, daß Probenpulver mit Teilchengrößen um 50 µm (Handvermahlung im Mörser) starke Texturen bilden, die die Auswertung der Diffraktogramme erschweren oder unmöglich machen. Daher wurde das Phenacetin vor der Probenpräparation 10 min lang in einer Horizontalkugelmühle vermahlen. Mit dem gemahlenen Pulver (Teilchengröße < 15 µm) ist eine problemlose, das heißt weitgehend texturfreie, Präparation möglich. Vergleichsmessungen zeigten, daß durch die Mahlung das Kristallgitter des Phenacetins nicht sichtbar gestört wird, Peakschärfe und Beugungsuntergrund verändern sich nicht.

10.2. Präparation der Proben

Die Präparation der Proben wurde in Anlehnung an die Methode von McCreery (61) durchgeführt, als Probenträger wurde eine Plexiglasplatte mit einer zentralen Bohrung von 18 mm Durchmesser verwendet:

Die Vorderseite des Probenträgers wird mit einer dünnen Klarsichtfolie abgedeckt und das Phenacetinpulver von der Rückseite eingesiebt. Durch Einsetzen eines Tablettenstempels wird das Probenpulver unter dem Gewicht des Stempels (310 g) leicht verdichtet und auch die hintere Probenoberfläche geglättet. Auf das so präparierte Pulver wird dann die Harnstofftablette von hinten aufgelegt. Während des Mahlens gebildete Agglomerate des Phenacetins werden durch Einsieben zerteilt. Als geeignet erweist sich ein Sieb der Maschenweite 125 µm.

Durch Bestimmung von Volumen und Gewicht der präparierten Phena-

cetinschicht kann die scheinbare Dichte und somit der lineare Schwächungskoeffizient jeder einzelnen Probe berechnet werden.

10.3. Durchführung der Messungen

Die Proben werden bei Raumtemperatur in einem Bereich von 10^{o} - 36^{o} (2ϑ) vermessen. Die Klarsichtfolie wurde während der Messung nicht entfernt. Eine Messung von Probenträger und Folie allein (s. Abb. 24c) ergibt ein amorphes Halo mit einem Maximum bei $12,5^{o}$, das dann bis 10^{o} stark und bis 24^{o} vollständig gegen Null absinkt. Dieses Halo kommt dadurch zustande, daß der durch den flachen Einstrahlwinkel stark verbreiterte Primärstrahl (Strichfokus) in diesem Winkelbereich auf den Probenträger aus (amorphem) Plexiglas trifft.

Bei $21,3^{o}$ tritt eine schwache und recht breite Beugung durch die Klarsichtfolie auf.

Bei quantitativer Auswertung muß dieser durch den Probenträger hervorgerufene, konstante Beugungsuntergrund von den Diffraktogrammen der Proben abgezogen werden.

10.4. Auswertung:

10.4.1. Physikalische Grundlagen

Bei der Auswertung der Diffraktogramme müssen verschiedene Gesichtspunkte beachtet werden:

Für die Schwächung monochromatischer Röntgenstrahlung beim Durchgang durch eine homogene Platte der Dicke d gilt das Absorptionsgesetz:

$$I = I_{o} e^{-\mu d}$$

I - Ausgangsintensität der Röntgenstrahlung
I_{o} - Restintensität nach dem Durchgang
μ^{o} - linearer Schwächungskoeffizient (LSK)
d - Dicke des Absorbers

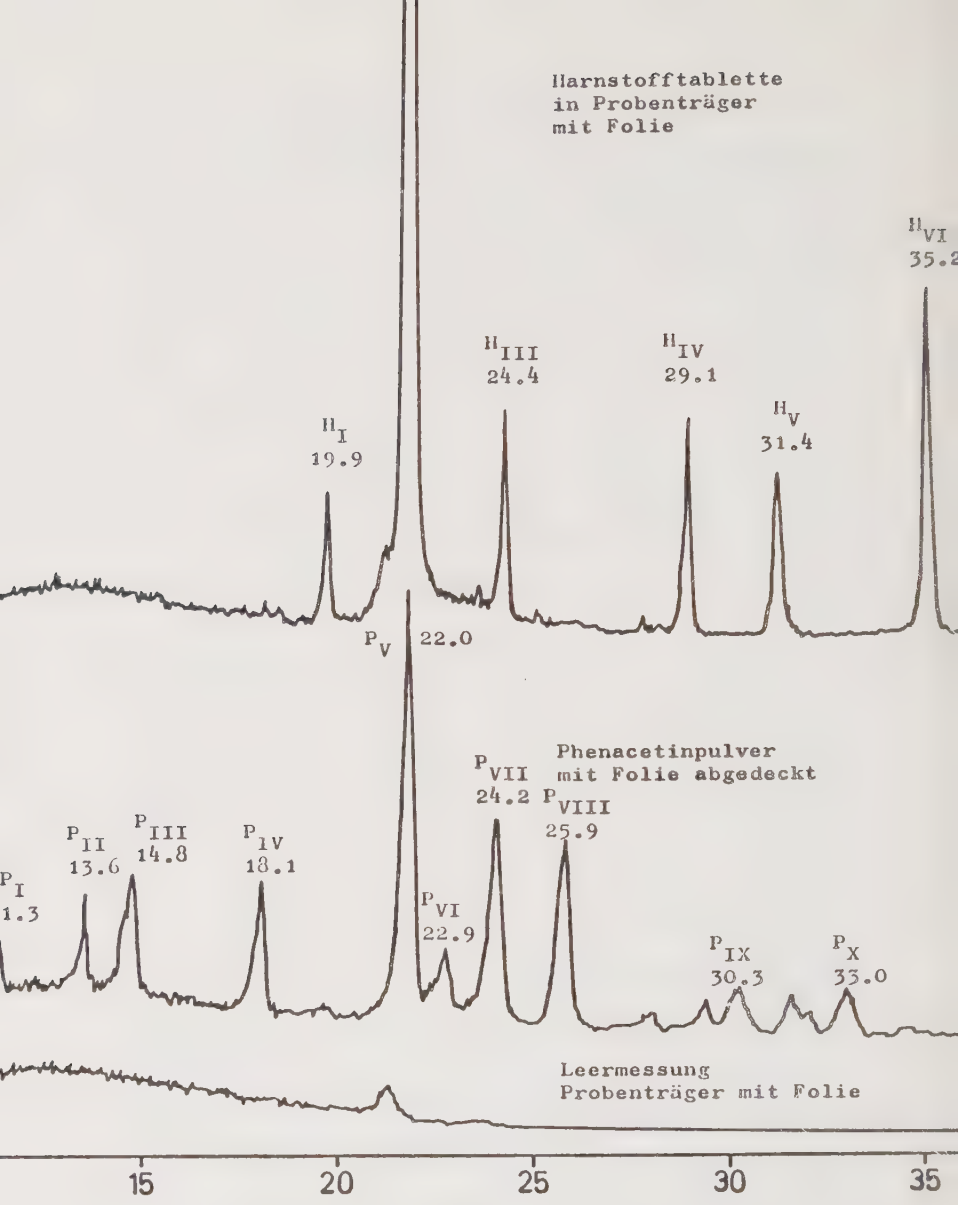


Abb. 24a)-c): Bezugsdiffraktogramme

Aus dem Absorptionsgesetz läßt sich die maximale Eindringtiefe t der Röntgenstrahlung berechnen:

$$t = -\frac{\ln I/I_o}{\mu} \qquad (2)$$

Nach Literaturangaben (15,34) kann für Röntgenstrahlen größerer Wellenlänge eine Extinktion von $I/I_o = 0{,}96$ praktisch einer Totalabsorption gleichgesetzt werden, da dann die Intensität der Strahlung nicht mehr zur Anregung eines Beugungszentrums ausreicht. Es ergibt sich somit für die maximale Eindringtiefe eines unter einem Winkel von 90^o auftreffenden Röntgenstrahls:

$$t = \frac{3{,}2}{\mu} \qquad (3)$$

Die Absorptionsstrecke, also die Strecke, die der Röntgenstrahl im Probenmaterial bis zur Absorption zurücklegt, wird nach Gleichung (3) berechnet. Der Röntgenstrahl trifft jedoch immer unter einem Winkel $\vartheta < 90^o$ auf die Probenoberfläche auf. Zur Berechnung der für eine Totalabsorption ausreichenden Schichtdicke gilt also:

$$t = \frac{3{,}2}{\mu} \cdot \sin\vartheta \qquad (4)$$

Für geringere Schichtdicken t_o der Decksubstanz läßt sich nach Umstellen der Gleichung (5) der Grenzwinkel ϑ_D errechnen, ab dem der Primärstrahl die Harnstofftablette erreicht (s. Abb. 25):

$$\vartheta_D = \arcsin \frac{t_o \cdot \mu}{3{,}2} \qquad (5)$$

t_o - Schichtdicke der Decksubstanz [cm]

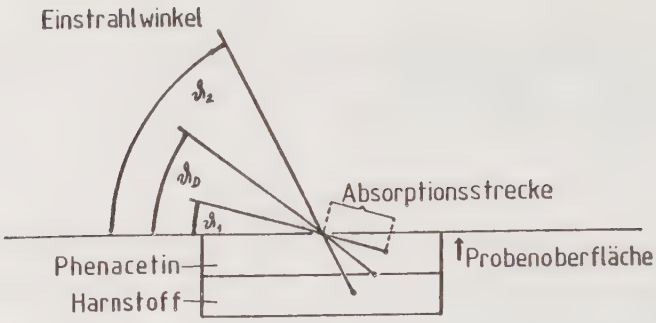


Abb. 25: Bestimmung des Grenzwinkels ϑ_D

Die Messungen wurden im Winkelbereich von 10 - 36° (2ϑ) durchgeführt. Der Einfallswinkel des Primärstrahls verändert sich somit kontinuierlich von 5 - 18°. Dies hat zur Folge, daß sich auch die Schichtdicke t (Gleichung (4)), die vollständige Absorption bewirkt, während der Messung kontinuierlich verändert (s. Abb. 26). Erreicht der Primärstrahl bereits unter niedrigen Winkeln die Harnstoffschicht, so muß ein unter einem kleineren Winkel abgebeugter Sekundärstrahl einen längeren Weg durch das Phenacetin zurücklegen als ein unter einem größeren Winkel gebeugter Röntgenstrahl. Auch wenn keinerlei Wechselwirkungen zwischen den sekundären Röntgenstrahlen und der Decksubstanz (wie z.B. Beugung) auftreten, unterliegen die Röntgenstrahlen der Absorption. Da die Absorptionsstrecke des ersten Reflexes (unter niedrigem Winkel) länger ist als die des zweiten (unter hohem), wird er stärker geschwächt. Das durch die Harnstofftablette erzeugte Intensitätsmuster kann also hinsichtlich der Intensitätsverteilung im Bezugsdiffraktogramm verändert sein.

Außerdem ist aufgrund der Absorption des reflektierten Strahls zu erwarten, daß die auswertbare Eindringtiefe kleiner ist als die berechenbare maximale Eindringtiefe.

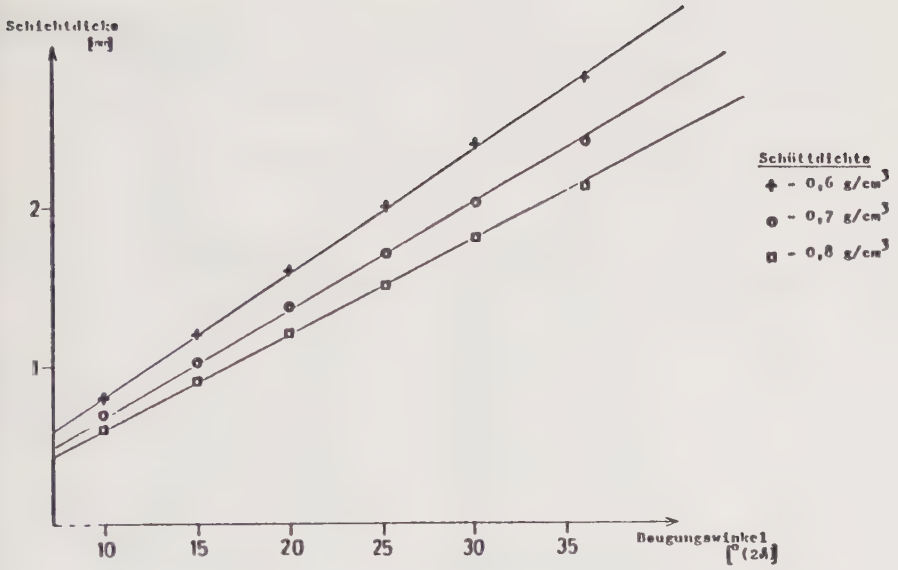


Abb. 26: Für die Totalabsorption von CuK_{α}-Strahlung notwendige Phenacetinschichtdicke in Abhängigkeit von Schüttdichte und Beugungswinkel

10.4.2. Versuchsreihe 1

In einer ersten Versuchsreihe soll die Frage der auswertbaren Eindringtiefe in organischen Stoffen geklärt werden. Wenn im Phenacetindiffraktogramm ab einer bestimmten Schichtdicke Beugungslinien des darunterliegenden Harnstoffs auftreten, können Rückschlüsse auf die auswertbare Eindringtiefe getroffen werden. Gepulvertes Phenacetin wird, wie oben beschrieben, in verschiedenen Schichtdicken auf die Harnstofftabletten aufgebracht. Bei Phenacetinschüttdichten von 0,7 - 0,84 g/cm^3 ergeben sich lineare Schwächungskoeffizienten von 4,07 - 4,85 cm^{-1}. Innerhalb des Meßbereichs (10-36°) ist damit eine Schichtdicke von $t_o > 0,24$ cm zur Totalabsorption der Primärstrahlung notwendig.

In Tabelle 7 sind die aus den Schüttdichten berechneten linearen Schwächungskoeffizienten (LSK) und die Grenzwinkel ϑ_D angegeben, oberhalb derer der Primärstrahl die Harnstoffschicht erreicht. Nur oberhalb der Grenzwinkel sind Harnstoffreflexe zu erwarten.

Probe	Phenacetin			Grenzwinkel
	präparierte Schichtdicke [cm]	Dichte [g/cm^3]	LSK [cm^{-1}]	ϑ_D [$^o(2\vartheta)$]
1	0,27	0,72	4,15	>36
2	0,18	0,73	4,22	27,5
3	0,14	0,79	4,56	23,0
4	0,09	0,72	4,15	13,4
5	0,08	0,84	4,85	13,9

Tabelle 7: Versuchsreihe 1 - Werte der einzelnen Proben

Bei Probe 1 (Schichtdicke 0,27 cm, s. Tab 7) reicht die Phenacetinschichtdicke zur Totalabsorption des Primärstrahls im gesamten Meßbereich aus. Erwartungsgemäß treten keine Veränderungen des Diffraktogramms auf.

Auch bei Probe 2 (s. Abb. 24a) tritt noch keine Harnstofflinie im Phenacetindiffraktogramm auf, obwohl die Schichtdicke nicht mehr über den gesamten Winkelbereich zur Totalabsorption des Primärstrahls ausreicht (Grenzwinkel $\vartheta_D = 27{,}5^o$).

Bei Probe 3 (s. Abb. 24b) beträgt der Grenzwinkel ϑ_D 23,0^o. Es tritt eine sehr breite und schwache Linie mit einem Maximum bei 34,6^o auf. Diese Linie wird durch Beugung an der Harnstofftablette verursacht.

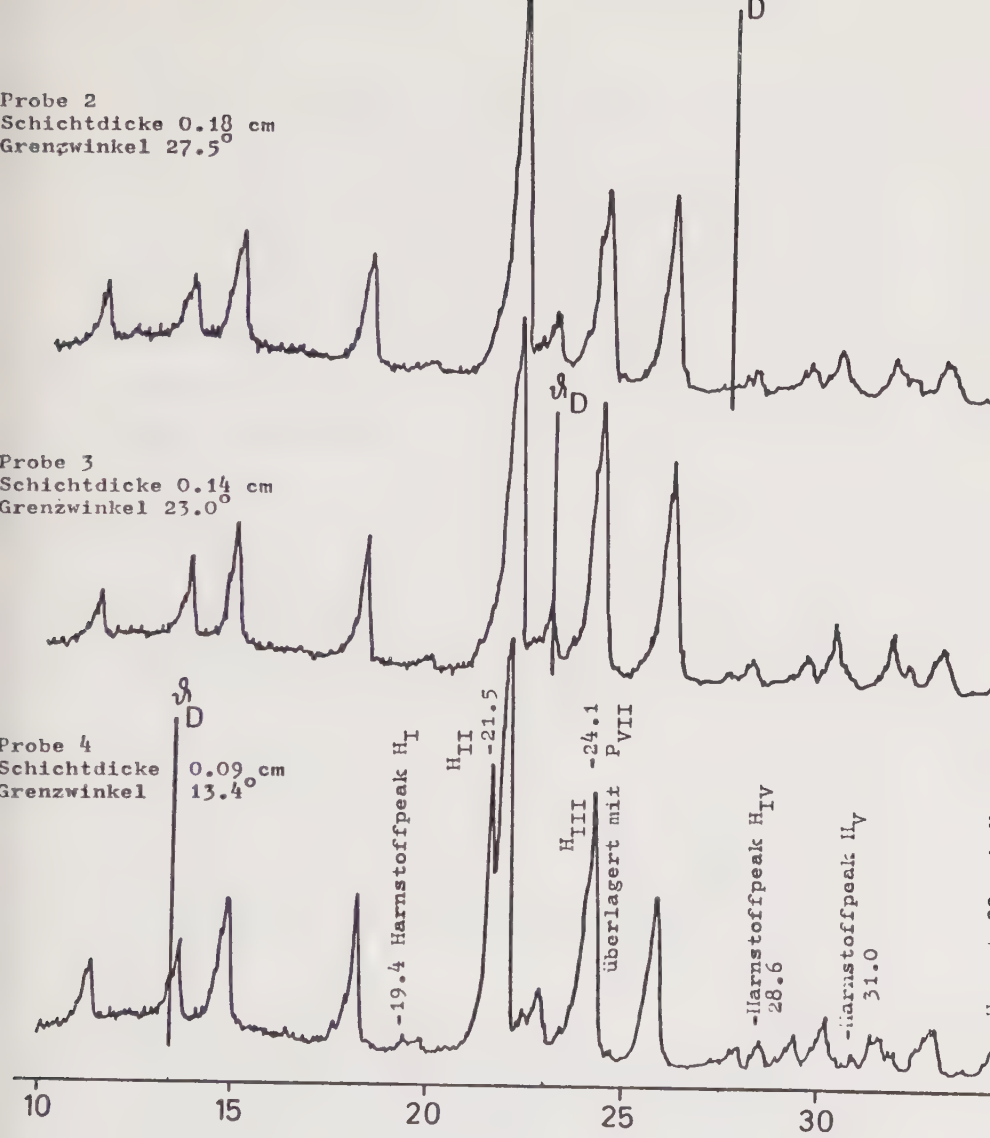


Abb. 27a)-c): Versuchsreihe 1, Proben 2, 3 und 4

Die leichten Intensitätszunahmen der Peaks bei $24,2^{o}$ und $26,1^{o}$ bei gleichzeitiger leichter Intensitätsabnahme des Peaks bei 22^{o} beruhen auf Ausbildung einer geringgradigen Vorzugsorientierung der Pulverpartikeln. In Vorversuchen zeigte sich, daß die Intensität dieser Peaks selbst auf geringste Texturen äußerst empfindlich reagiert. Während die Ausbildung stärkerer Texturen die Auswertung der Diffraktogramme stark erschwert bzw. unmöglich macht, ist bei der hier vorliegenden Vorzugsorientierung eine Auswertung noch möglich.

Obwohl der Primärstrahl bereits ab einem Winkel von 23^{o} die Harnstoffschicht erreicht, fehlen die Harnstoffpeaks H_{III} $(24,4^{o})$, H_{IV} $(29,1^{o})$ und H_{V} $(31,4^{o})$, und auch der sehr intensive Peak H_{VI} $(35,2^{o})$ tritt nur als breite Erhöhung des Untergrunds auf (s. Harnstoffvergleichsdiffraktogramm Abb. 24a). Wie oben erwähnt, werden diese Effekte durch die Absorption sowohl des Primär- als auch des gebeugten Strahls beim Durchgang durch die Phenacetinschicht bewirkt:

Bei einer Phenacetinschicht der Dicke t beträgt für einen unter dem Winkel ϑ einfallenden Primärstrahl die in der Phenacetinschicht zurückgelegte Strecke s

$$s = \frac{t}{\sin\vartheta} \qquad (6)$$

Durch Umstellen der Gleichung (2) und Einsetzen der Strecke s erhält man für die Absorption des Primärstrahls in der Phenacetinschicht

$$\ln \frac{I}{I_{o}} = - \frac{t}{\sin\vartheta} \cdot \mu \qquad (7)$$

Für den Peak H_{IV} der Probe 3 ergibt sich somit eine Intensitätsabnahme sowohl des Primär- als auch des Sekundärstrahls um je-

weils 92%. Die verbleibende Restintensität ist nicht mehr detektierbar.

Bei Peak H_{VI} wird die Intensität der Röntgenstrahlen in der Phenacetinschicht um 88% geschwächt. Die Intensität des Primärstrahls beträgt also am Beugungsort nur noch 12% der Ausgangsintensität. Die Intensität des gebeugten Röntgenstrahls kann also noch maximal 1,4% der Ausgangsintensität des Primärstrahls betragen (0,12 · 0,12 = 0,014).

Man erkennt also, daß die auswertbare Eindringtiefe bedingt durch Absorption geringer ist als die maximale Eindringtiefe.

Bei Probe 4 (Schichtdicke 0,09 cm, s. Abb. 27c) beträgt der Grenzwinkel ϑ_D^g 13,4°. Alle Peaks des Harnstoffs treten im Phenacetindiffraktogramm auf (s. Abb. 24c). Auffällig ist allerdings, daß die Lage der Peaks gegenüber der Ausgangslage um 0,3 - 0,5° zu kleineren Winkeln verschoben ist.

Durch diese Winkelverschiebung kommt es trotz ursprünglich gleicher Glanzwinkel des Harnstoffpeaks H_{II} und des Phenacetinpeaks P_V (22°) nicht zu einer Überlagerung beider Peaks, H_{II} bildet eine Schulter an P_V.

Der Glanzwinkel des Harnstoffpeaks H_{III} (24,4°) und des Phenacetinpeaks P_{VII} (24,2°) unterscheiden sich um 0,2°. Hier kommt es nun zu einer Überlagerung beider Peaks. Der resultierende Peak zeigt keine Schulter oder Verbreiterung, es kann sich daher hier nicht um eine zufällige Addition der Intensitäten handeln.

Während also H_{II} das Deckmaterial durchdringt, ohne gebeugt zu werden, wird H_{III} in der Deckschicht nochmals gebeugt. Bei erneuter Beugung der an der Harnstofftablette gebeugten Strahlung

in der Phenacetinschicht ergibt sich eine scharfe Überlagerung der Intensitäten von Harnstoff- und Phenacetinpeak wie bei H_{III} und keine Schulter wie bei H_{II}.

Die Winkellage von H_{II} ist um $0,5^{o}$ zu kleineren Winkeln verschoben. Die Ursache dafür ist, daß die Harnstofftablette die Aufnahmegeometrie nicht erfüllt, da die Probe für die Oberfläche der Phenacetinschicht justiert ist (s. Kap. 10.4.4). H_{III} ist dagegen nur um $0,3^{o}$ verschoben. Dies ist ein weiteres Anzeichen dafür, daß bei H_{III} im Gegensatz zu H_{II} neben der Absorption noch weitere Wechselwirkungen zwischen dem Deckmaterial und der an der Tablette gebeugten Strahlung bestehen.

Durch die erneute Beugung wird der Harnstoffpeak H_{III} jedoch nicht der Detektion entzogen, da die Beugungsmaxima immer sowohl im Rück- als auch im Durchstrahlbereich entstehen (eine detaillierte Erklärung folgt). Der Peak H_{III} könnte also für das Phenacetin als ein im Glanzwinkel einfallender Primärstrahl aufgefaßt werden.

Der Harnstoffreflex H_{III} tritt im Diffraktogramm allerdings nur durch die Intensitätszunahme des Phenacetinpeaks P_{VII} auf. Dadurch ist er schwer zu identifizieren.

Eine Erhöhung der Schüttdichte (Probe 5) ergibt im Vergleich mit Probe 4 eine geringe Intensitätsabnahme der Peaks H_{II}, H_{IV} und H_{V}. Dies ist auf erhöhte Absorption der Röntgenstrahlung in der Phenacetinschicht zurückzuführen.

Diese Versuche zeigen, daß Probenschichten bis zu einer Dicke von 0,15 cm auswertbar erfaßt werden. Die Röntgenbeugung stellt somit kein reines Oberflächenverfahren dar. Ausschlaggebend ist hierbei die geringe Röntgenabsorption organischer Substanzen.

10.4.3. Vergleich mit anorganischen Substanzen

Zum Vergleich wird dieselbe Versuchsanordnung mit einem anorganischen Stoff hoher Absorption wiederholt:

Als Probensubstanz eignet sich Quarz. Quarz bildet kubische Kristalle hoher Gitterordnung. Dadurch existieren keine bevorzugten Gleit- oder Bruchebenen, so daß beim Zerkleinern nahezu kugelförmige Kristallite erhalten werden. Durch die hohe Gitterordnung und die große Härte wird außerdem der Kristallinitätsgrad beim Zerkleinern praktisch nicht erniedrigt. Quarzpulver eignet sich daher sehr gut als Vergleichssubstanz oder auch als innerer Standard. Es ist außerdem wenig texturempfindlich und ergibt nur wenige, aber dafür starke Reflexe.

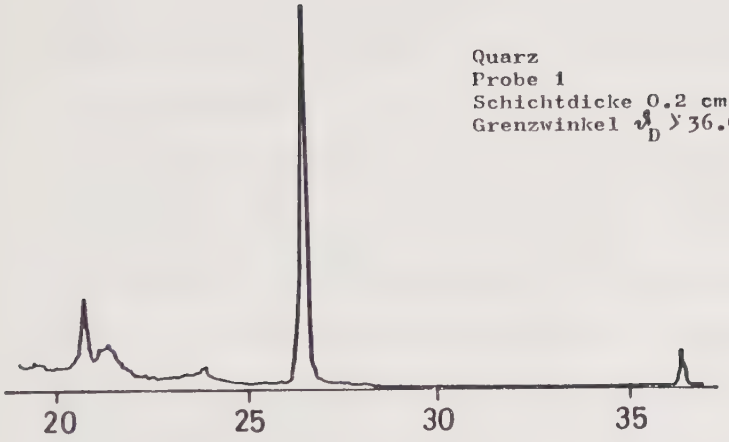
Der vom Aggregatzustand und der Probendichte unabhängige Massenschwächungskoeffizient (MSK) beträgt 34,45 cm^2/g, er ist somit fünf- bis sechsmal größer als bei den verwendeten Modellsubstanzen (Phenacetin: 5,76 cm^2/g, Harnstoff: 7,52cm^2/g). Bei Berücksichtigung der Schüttdichte von 0,53 g/cm^3 ergibt sich daraus ein linearer Schwächungskoeffizient (LSK) von μ = 18,3 cm^{-1}. Eine Schichtdicke von 0,054 cm ergibt einen Grenzwinkel $\vartheta_D > 36^o$ und ist somit im gesamtem Meßbereich zur Totalabsorption des Primärstrahls ausreichend.

Probe	präparierte Schichtdicke [cm]	Dichte [g/cm^3]	LSK [cm^{-1}]	Grenzwinkel ϑ_D [$^o(2\vartheta)$]
1	0,2	0,54	18,7	> 36
2	0,03	0,53	18,3	19,75

Tabelle 8: Werte der Vergleichsmessungen mit Quarzpulver

Probe 1 (Schichtdicke 0,2 cm, s. Tab. 8, Abb. 28a) diente als Vergleichsmessung. Aufgrund des kubischen Gitters ergeben sich nur wenige scharfe Reflexe ($20,8^{o}$; $26,5^{o}$; $36,5^{o}$), außerdem ein breiter Peak geringer Intensität bei $21,4^{o}$. Dieser Peak entsteht durch Beugung an der Klarsichtfolie (vgl. Bezugsdiffraktogramm, Abb. 24c).
Durch das besondere Zerkleinerungsverhalten des Quarzpulvers bleibt der Beugungsuntergrund äußerst gering.

Für Probe 2 ergibt sich ein Grenzwinkel ϑ_D von $19,75^{o}$. Hier treten Harnstofflinien auf, wobei die Peaks H_{II} ($21,85^{o}$) und H_{VI} ($35,2^{o}$) eindeutig detektierbar sind. Aufgrund der Absorption in der Quarzschicht ist die Intensität des H_{VI} größer als die des H_{II}! Die Verschiebung der Peaklage ist deutlich geringer als bei Versuchsreihe 1, da hier die Dejustierung der Harnstoffschicht geringer ist (ausführliche Erklärung s. Kap. 10.4.4).
Die Harnstoffpeaks H_{IV} ($29,0^{o}$) und H_{V} ($31,4^{o}$) sind nur zu erkennen, weil im Quarzdiffraktogramm jeglicher Beugungsuntergrund fehlt. Sie sind als geringe Anhebung der Basislinie erkennbar, können jedoch nicht als Beugungspeaks bezeichnet werden. Selbst bei einer Substanz mit sehr geringem Beugungsuntergrund wären sie nicht nachzuweisen.
Die auswertbare Eindringtiefe ist hier also größer als 0,03 cm. Durch die erhöhte Absorption im Quarzpulver kann man hier von einem Verfahren sprechen, das die Oberfläche wesentlich stärker berücksichtigt als den Rest der Probe ("oberflächenorientiertes Verfahren").



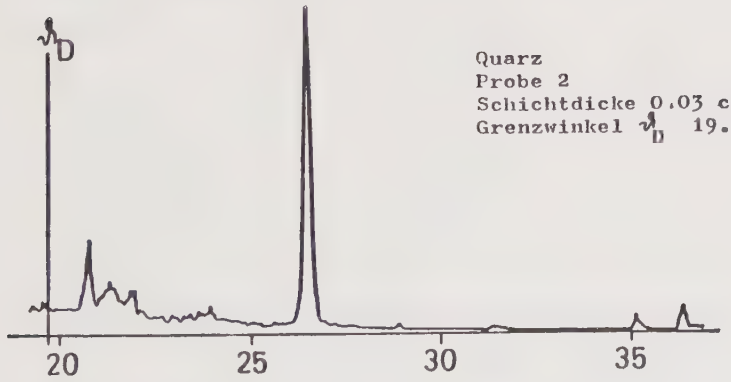


Abb. 28a/b: Vergleichsmessungen mit Quarz

Ein Vergleich von Massenschwächungskoeffizienten (MSK) und Dichte von Quarz und Phenacetin zeigt, daß bei zwar geringerer Schüttdichte (Quarz: 0,53 g/cm^3 - Phenacetin: 0,76 g/cm^3), aber sechsmal größerem MSK (Quarz: 34,45 cm^2 - Phenacetin: 5,76 cm^2) die auswertbare Eindringtiefe etwa fünfmal kleiner wird. Für das Ausmaß der Absorption ist also weniger die Dichte entscheidend als die Massenschwächungskoeffizienten der Probensubstanzen.
Da in den organischen Arzneistoffen überwiegend die Elemente C, H, N und O, die niedrige Massenschwächungskoeffizienten aufweisen, vertreten sind, ist bei Beugungsuntersuchungen an Arzneistoffen nicht mit einer ähnlichen starken Reduzierung der auswertbaren Eindringtiefe wie bei Quarz zu rechnen.

Ein theoretischer Vergleich mit weiteren anorganischen Substanzen hoher Gittersymmetrie und Absorption (Aluminium, Kochsalz, Bleinitrat) zeigt die bei gleicher Präparation der Pulverproben erreichte Probendichte und die daraus errechenbare maximale Eindringtiefe eines senkrecht (Gleichung (6)) auftreffenden Röntgenstrahls (s. Tab. 9). Berücksichtigt man, daß die auswertbare Eindringtiefe geringer ist als die maximale Eindringtiefe und daß der Primärstrahl immer unter flachen Winkeln einfällt, so wird deutlich, daß die Röntgenbeugung im Falle anorganischer Stoffe tatsächlich nur die Probenoberfläche erfaßt.

Substanz	MSK [cm^2/g]	präparierte Dichte [g/cm^3]	LSK [cm^{-1}]	maximale Eindringtiefe [cm]
Al	48,6	0,79	38,39	0,026
NaCl	76,14	1,3	98,98	0,01
$PbNO_3$	181	2,7	488,7	0,002

Tabelle 9: Vergleichswerte anorganischer Substanzen

10.4.4. Versuchsreihe 2

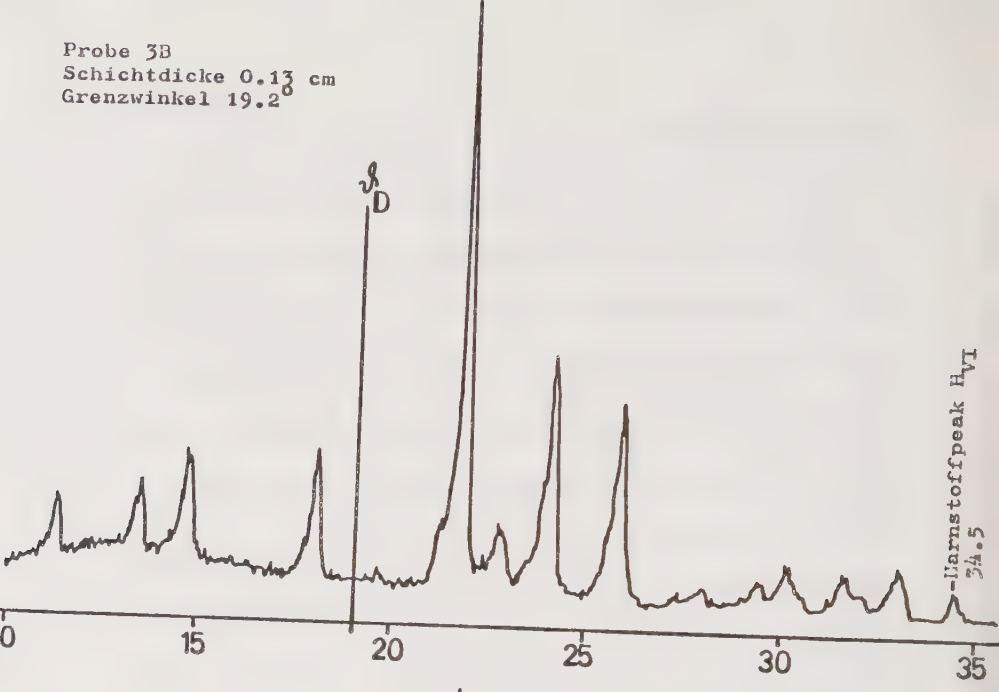
Während Versuchsreihe 1 zeigte, daß bei Röntgenbeugung an organischen Stoffen geringer Absorption nicht nur die kristallographischen Verhältnisse der Probenoberfläche erfaßt werden, war die Frage ungeklärt geblieben, ob zwischen der Decksubstanz und der an der darunter befindlichen Substanz gebeugten Röntgenstrahlung neben der Absorption noch weitere Wechselwirkungen auftreten, d.h. ob die von der Harnstofftablette gebeugte Strahlung beim Auftreffen auf die Phenacetinschicht wieder als "Primärstrahlung" aufzufassen ist und erneut der Beugung unterliegt.

Um dies zu klären, wurde das Phenacetinpulver in der oben beschriebenen Weise in unterschiedlichen Schichtdicken präpariert und zunächst ohne Harnstofftablette vermessen (Reihe A). Dann wurde die Harnstofftablette von hinten auf die präparierte Phenacetinschicht aufgelegt und das Präparat erneut vermessen (Reihe B). Auf diese Weise kann eine Veränderung des Phenacetindiffraktogramms durch erneute Beugung der von der Harnstofftablette gebeugten Sekundärstrahlung erkannt werden.

Auch hier werden durch die beschriebene Präparationstechnik texturfreie Proben erhalten. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die hergestellten Proben.

Probe	Phenacetin			
	präparierte Schichtdicke [cm]	Dichte [g/cm^3]	LSK [cm^{-1}]	Grenzwinkel ϑ_D [$^0(2\vartheta)$]
1A/B	0,2	0,75	4,32	31,3
2A/B	0,19	0,74	4,26	29,3
3A/B	0,13	0,71	4,1	19,2
4A/B	0,09	0,70	4,53	14,65
5A/B	0,05	0,82	4,75	8,5

Tabelle 10: Versuchsreihe 2 - Werte der einzelnen Proben
A: ohne Harnstofftablette, B: mit Harnstofftablette



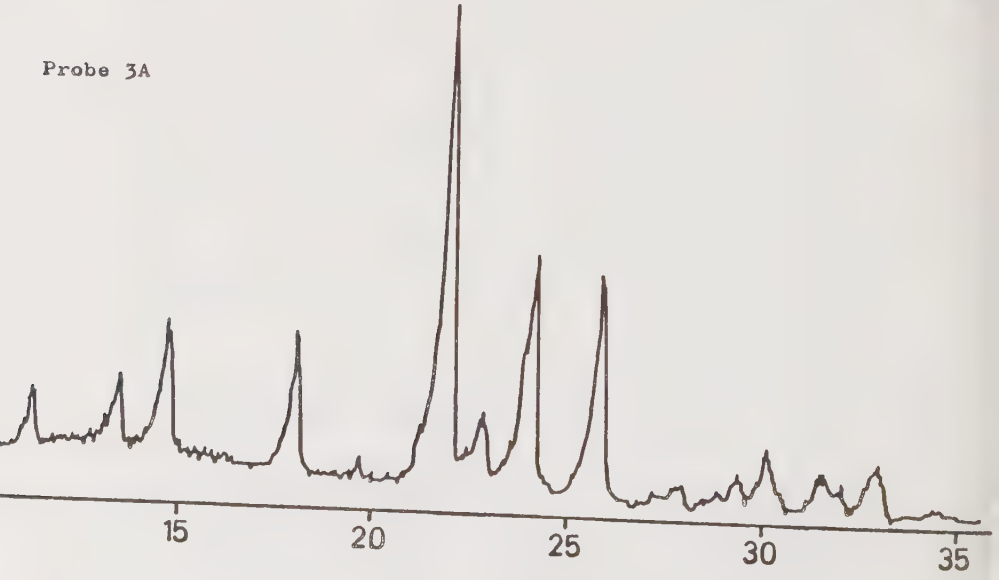


Abb. 29a/b: Versuchsreihe 2, Probe 3A/B

Die Diffraktogramme der Proben 1B und 2B stimmen mit den Phenacetindiffraktogrammen der Proben ohne Harnstofftabletten überein.

In Probe 3B (Grenzwinkel $\vartheta_D = 19{,}2^o$ - s. Abb. 29a) ist der Harnstoffpeak H_{VI} bei $34{,}5^o$ zu erkennen. Weitere Harnstoffreflexe sind trotz des niedrigen Grenzwinkels - ähnlich wie bei Probe 3 in Versuchsreihe 1 - nicht zu erkennen. Auch hier ist deutlich, daß die auswertbare Eindringtiefe geringer ist als die maximale.

In Probe 4B (Grenzwinkel $\vartheta_D = 14{,}65^o$ - s. Abb. 30b) treten die Harnstoffpeaks H_{II}, H_{IV}, H_V und H_{VI} als diskrete Linien auf. Die Peaks H_I und H_{III} werden aufgrund ihrer niedrigen Intensität in der Phenacetinschicht absorbiert und sind nicht mehr detektierbar.

In Probe 5B (Grenzwinkel $\vartheta_D = 8{,}5^o$ - s. Abb. 30a) sind alle Harnstofflinien eindeutig erkennbar. Bis auf Peak H_{III} sind alle um 0,4 bis $0{,}6^o$ zu kleineren Winkeln verschoben. Peak H_{III} überlagert scharf mit P_{VII} ($24{,}3^o$), er wird beim Durchgang durch die Deckschicht erneut gebeugt und deshalb nicht verschoben.

Da die Absorption in der sehr dünnen Phenacetinschicht gering ist, ergibt sich für die Harnstoffpeaks diesselbe Intensitätsverteilung wie im Bezugsdiffraktogramm der Tablette.

Vergleicht man die Diffraktogramme der Reihe A (ohne Harnstofftablette) mit den entsprechenden der Reihe B (mit Harnstofftablette), so sieht man, daß das Phenacetindiffraktogramm nur an den Stellen verändert wird, an denen Harnstofflinien auftreten. Beugungsuntergrund, Peakschärfe und -intensität bleiben gleich. Somit sind die Wechselwirkungen zwischen der Phenacetindeckschicht und der an der Tablette gebeugten Röntgenstrahlung ge-

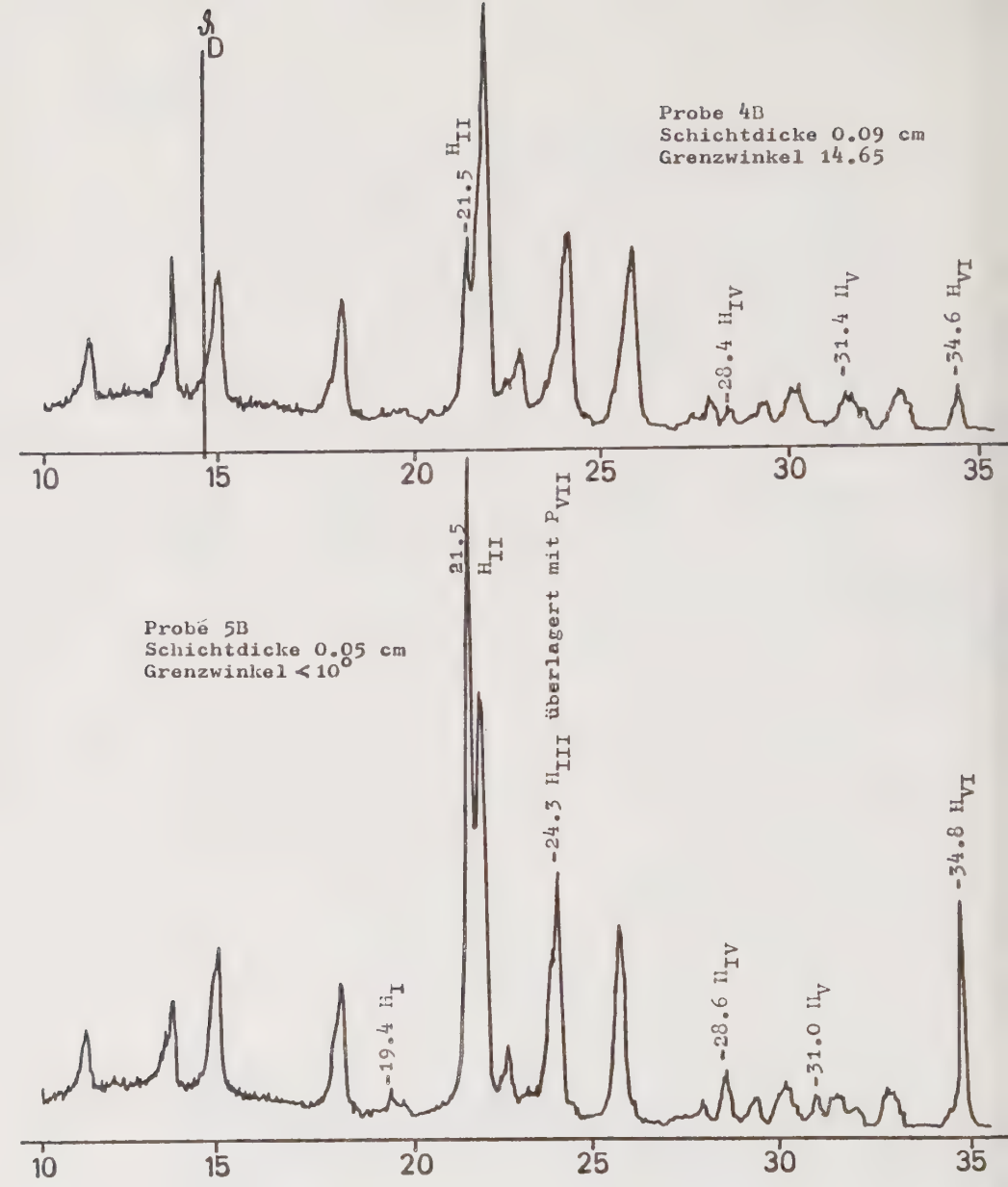


Abb. 30a/b: Versuchsreihe 2, Probe 4B und 5B

ring. Abgesehen von erneuter Beugung in einzelnen Fällen wie bei Peak H_{III} beschränken sie sich auf die Absorption.

Hinsichtlich veränderter Phenacetinschichtdicke ergibt sich:

Trotz abnehmender Phenacetinschichtdicke der Proben 1A - 4A stimmen die jeweiligen Diffraktogramme weitgehend überein; Beugungsuntergrund, Peakschärfe und -intensität sind gleich. Erst bei 5A wirkt sich die geringe Schichtdicke von 0,05 cm auf das entstehende Diffraktogramm aus; die Peaks werden breiter und der Untergrund nimmt zu.

Durch die Absorption des Primärstrahls im Probenpulver trägt die an den Oberflächenschichten der Probe gebeugte Strahlung einen größeren Anteil zur Beugungsintensität des Diffraktogramms bei als die Beugung an tieferen Probenschichten. Trotzdem sind auch die kristallographischen Verhältnisse tieferer Probenschichten eindeutig erfaßbar.

Die auftretende Verschiebung der Harnstoffpeaks zu kleineren Winkeln ist durch eine Störung der Aufnahmegeometrie der Bragg-Brentano-Fokussierung zu erklären.

Hierbei wird von zwei Kreisen ausgegangen (s. Abb. 31). Der erste, der "Meßkeis" (m) ist der Kreis, den das Zählrohr um die Probe beschreibt. Der zweite, der "Fokussierungskreis" (f) ist der Kreis durch den Röhrenbrennfleck, die Goniometerdrehachse und die Zählrohreintrittsblende. Die Probenoberfläche muß ebenfalls auf dem Fokussierungskreis liegen. Durch die zentrale Anordnung des Präparats tangieren ebene Präparate den Fokussierungskreis im Schnittpunkt mit der Goniometerdrehachse. Die Goniometerdrehachse liegt also in der Probenoberfläche.

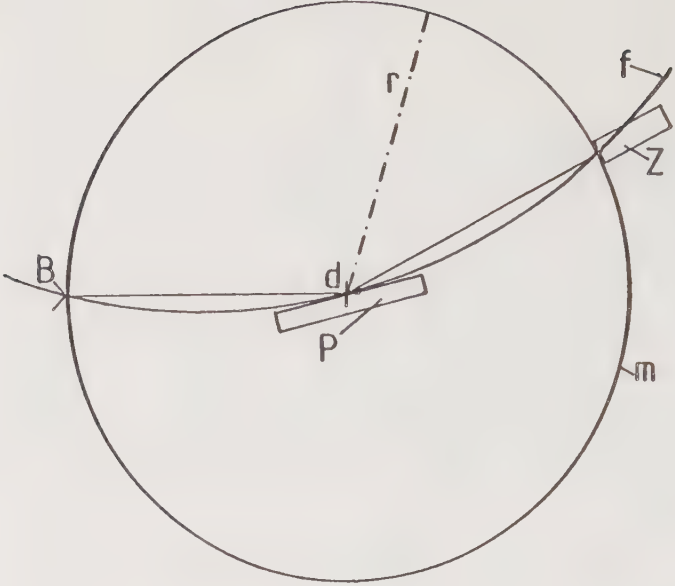


Abb. 31: Aufnahmegeometrie der Bragg-Brentano-Fokussierung
B - Brennfleck der Röntgenröhre, Z - Zählrohr
P - Präparat, d - Goniometerdrehachse
f - Fokussierungskreis, m - Meßkreis
r - Radius des Meßkreises

Während der Radius des Meßkreises (m) über den gesamten Winkelbereich konstant ist, nimmt der Radius des Fokussierungskreises (f) mit steigenden Beugungswinkeln ab.

Bei azentrischer Lage der Probe ist die Geometrie gestört, es kommt zu qualitativen Veränderungen des Diffraktogramms:

Liegt die Probenoberfläche vor der Drehachse, erhält man zu große Beugungswinkel, liegt sie dahinter (wie in Abb. 32), werden die Beugungswinkel zu klein.

Diese verschobenen Peaks können theoretisch mit dem Bragg-Brentano-Diffraktometer nicht detektiert werden, da sich das Zählrohr immer in derselben Winkelstellung zur Probe befindet wie die Röntgenquelle. Ein um mehrere Winkelminuten verschobener Peak kann dann nicht mehr detektiert werden. Praktisch liegt jedoch

ein divergenter Primärstrahl vor, dessen Querschnitt nicht unendlich klein ist. Außerdem ist das Zählrohr nicht gerichtet und die Öffnung der Zählrohrblende beträgt oft bis zu 1^{o}.

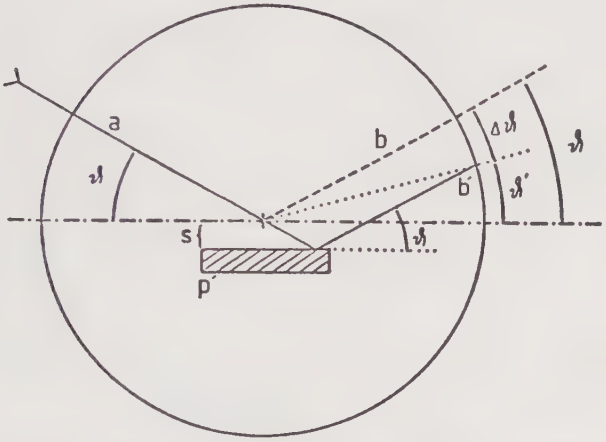


Abb. 32: Verschiebung des Beugungswinkels bei azentrischer Probe
ϑ - Glanzwinkel, ϑ' - tatsächlich gemessener Beugungswinkel
a - Primärstrahl, b - regulärer Sekundärstrahl
b' - tatsächlicher Sekundärstrahl
p' - azentrisches Präparat, s - Azentrizität der Probe

Zur Berechnung der Winkelverschiebung $\Delta\vartheta$ geben Klug und Alexander (15) die folgende Beziehung an:

$$\Delta\vartheta = -\frac{s \cdot \cos\vartheta}{r} \qquad (8)$$

r - Goniometerradius, s - "Azentrizität" der Probe, d.h. Abstand der Drehachse von der Probenoberfläche (s. Abb. 32 und 33)

Bei Anwendung der Gleichung (8) erhält man für den Winkel $\Delta\vartheta$ eine reine Zahl! Abgesehen von dieser rein mathematischen Ungenauigkeit ergibt sich bei Einsetzen des vorliegenden Goniometerradius von 185 mm und einer angenommenen Azentrizität des Präparats von 1 mm für den Peak H_{II} ($22{,}0^{o}$) eine Verschiebung von $\Delta\vartheta$ = 0,005.

Die exakte Erfüllung der Aufnahmegeometrie wäre demnach nicht erforderlich.

Daraufhin durchgeführte Beugungsversuche an einer gezielt azentrisch angeordneten Harnstofftablette ergeben dagegen viel größere Peakverschiebungen (s. Tabelle 11).

Eine Betrachtung der Beugungsgeometrie führt zu einer anderen Beziehung zwischen s und $\Delta\vartheta$ (s. Abb. 33).

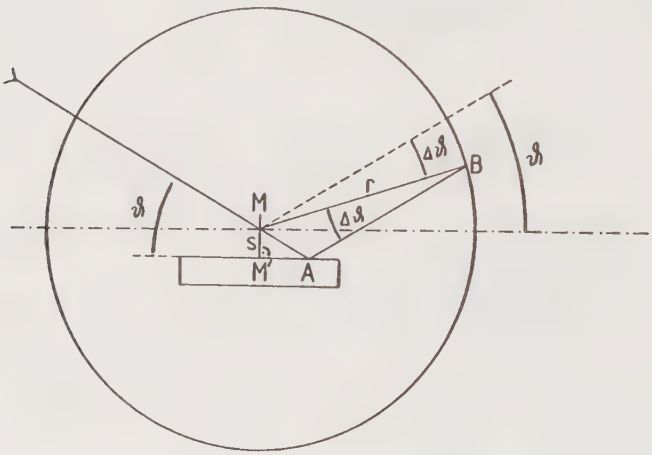


Abb. 33: Bestimmung von $\Delta\vartheta$ aus der Beugungsgeometrie

Für die Berechnung des Winkels $\Delta\vartheta$ im ebenen Dreieck MAB gilt:

$$\Delta\vartheta = \arcsin \frac{\overline{MA}}{\overline{MB}} \cdot \sin \sphericalangle MAB \qquad (9)$$

hierbei ist

$$\sphericalangle MAB = 180^{\circ} - 2\vartheta \qquad (10)$$

$$\overline{MA} = \frac{s}{\sin\vartheta} \qquad (11)$$

$$\overline{MB} = r \qquad (12)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen (10)-(12) in (9) ergibt sich:

$$\Delta \vartheta = \arcsin \frac{2s \cdot \cos \vartheta}{r} \qquad (13)$$

Die mittels Gleichung (13) errechnete Peakverschiebung für die Beugungsversuche an der azentrischen Harnstofftablette decken sich weitgehend mit den experimentellen Werten (s. Tabelle 11).

S [mm]	Peaks der Harnstofftablette mit Braggwinkel [°(2ϑ)]						berech. n. Gl. (13)
	I (9,98°)	II (10,98°)	III (12,25°)	IV (14,6°)	V (15,8°)	VI (17,7°)	[°(2ϑ)]
0,5	0,35	0,35	0,35	0,5	0,4	0,4	0,3
1,0	0,65	0,65	0,7	0,9	0,7	0,7	0,6
1,5	0,9	0,9	1,05	1,1	1.05	0,95	0,9
1,85	1,1	1,05	1,2	1,2	1,15	1,05	1,1

Tabelle 11: Peakverschiebung [°(2ϑ)] bei azentrisch angeordneter Harnstofftablette, Goniometerradius r = 185 mm, s - Azentrizität der Probe
Die errechneten Werte der Peakverschiebung gelten für alle Peaks, da nur der Cosinus des Braggwinkels in Gleichung (13) eingeht

Auch eine Überprüfung der bei den verschiedenen Phenacetinschichtdicken der Versuchsreihen 1 und 2 aufgetretenen Verschiebung der Harnstoffpeaks mittels Gleichung (13) führt zu einem weitgehend übereinstimmenden Ergebnis.

Hieraus ergibt sich, wie bereits aus Versuchsreihe 2, daß zwischen der an der Harnstofftablette gebeugten Strahlung und der Decksubstanz - abgesehen von einzelnen Ausnahmefällen - neben der Absorption keine weiteren Wechselwirkungen bestehen.

Eine Ausnahme liegt vor, wenn ein an der Tablette gebeugter Strahl unter dem Glanzwinkel der Decksubstanz auf diese auftrifft (z.B. Peak H_{III}). Dieser Peak wird in der Decksubstanz erneut gebeugt. Er wirkt also als Primärstrahl, die Intensitäten von Harnstoff- und Phenacetinpeak addieren sich.

10.5. Zusammenfassung

Durch die Absorption von sowohl Primär- als auch Sekundärstrahlung im Probenpulver ist die auswertbare Eindringtiefe der Röntgenstrahlung geringer als die maximale Eindringtiefe. Sie beträgt in den durchgeführten Versuchen 0,15 - 0,17 cm, das entspricht 60 - 70% der maximalen Eindringtiefe. Bei Röntgenbeugung an niedermolekularen organischen Substanzen werden also die kristallographischen Verhältnisse einer Schicht von etwa 0,15 cm Dicke erfaßt. Die Röntgenbeugung ist somit in diesem Falle kein reines Oberflächenverfahren.

Es konnte gezeigt werden, daß im allgemeinen die an der unteren Substanz gebeugte Strahlung beim Durchgang durch die Decksubstanz nur der Absorption unterliegt, weitere Wechselwirkungen treten nicht auf. Da jedoch die untere Substanz die Bedingungen der Aufnahmegeometrie nicht erfüllt, sind ihre Beugungsmaxima zu kleineren Winkeln verschoben. Die Verschiebung läßt sich mit Hilfe der Gleichung (13) berechnen:

$$\Delta \vartheta = \arcsin \frac{2s \cdot \cos \vartheta}{r} \qquad (13)$$

Im Diffraktogramm der Decksubstanz treten weder qualitative noch quantitative Veränderungen auf.

Wenn jedoch die an der unteren Substanz gebeugte Strahlung unter dem Glanzwinkel der Decksubstanz auf diese auftrifft, so muß die bereits gebeugte Strahlung wiederum als Primärstrahlung aufgefaßt werden. Sie wird beim Durchgang durch die Decksubstanz erneut gebeugt. Da jedoch die Beugungskegel sowohl im Rück- als auch im Durchstrahlbereich entstehen, wird die Sekundärstrahlung durch

die wiederholte Beugung nicht der Detektion entzogen.
Weiter wurde deutlich, daß durch die Strahlenabsorption im Pulverbett die oberen Probenschichten im Diffraktogramm stärker berücksichtigt werden als die unteren.
Liegen in den tieferen Probenschichten jedoch andere kristallographische Verhältnisse vor als in den oberen Schichten, so sind diese voneinander unabhängig und eindeutig detektierbar.

Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche führen zu der folgenden Modellvorstellung über die Beugungsvorgänge bei Pulveraufnahmen mit Bragg-Brentano-Fokussierung:
Zunächst soll der Fall einer homogenen Probe, dann der einer aus zwei Schichten verschiedener Substanzen bestehenden Probe und schließlich der einer stochastisch gemischten Probe zweier Substanzen erörtet werden, wobei von idealisierten Versuchsbedingungen ausgegangen wird (streng monochromatischer Primärstrahl mit unendlich kleinem Querschnitt, Gitterpunkte und Netzebenen ohne räumliche Ausdehnung, Kristallgitter ohne Fehlstellen, keine Absorption und Streuung der Röntgenstrahlung in Luft).

1. Homogene Probe:
Der Primärstrahl erreicht (im Glanzwinkel ϑ) die Probe und wird an den obersten Netzebenenscharen gebeugt. Hierbei wird nur ein geringer Teil seiner Energie verbraucht und der Röntgenstrahl dringt tiefer in die Probe ein, so daß er auch an Netzebenenscharen tieferer Schichten gebeugt wird.
Die Frage ist nun, wie ein an tieferen Netzebenenscharen gebeugter Sekundärstrahl zur Entstehung des Diffraktogramms beiträgt, da er ja das gesamte Deckmaterial wieder durchdringen muß, bevor

er zur Detektion kommt.

Würde dabei der in tieferen Probenschichten gebeugte Röntgenstrahl beim Durchgang durch das Deckmaterial nicht mehr gebeugt, so wäre der Reflex tieferer Schichten zu kleineren Winkeln verschoben, da diese tieferen Schichten nicht auf dem Fokalkreis liegen. Es käme also zu einer Winkelverschiebung aller Reflexe tieferer Probenschichten, wobei das Ausmaß der Verschiebung von der Entfernung der entsprechenden Probenschicht von der Probenoberfläche abhinge. Wie oben gezeigt, kann diese Verschiebung erhebliche Ausmaße annehmen, man erhielte also anstelle scharfer Peaks Beugungsmaxima in der Form des ansteigenden Astes einer Exponentialkurve. Der absteigende Ast der Kurve hat nicht den entsprechenden Verlauf, da bei justierter Apparatur keine Netzebenen vor der Goniometerdrehachse liegen, eine Peakverschiebung zu höheren Winkeln findet somit nicht statt. Die erhaltenen Peaks wären also weder scharf noch symmetrisch.

Aus der Tatsache, daß man aber scharfe, symmetrische Peaks erhält, folgt, daß in einer homogenen Probe ein an tieferen Netzebenenscharen gebeugter Röntgenstrahl beim Durchgang durch das Deckmaterial an den darüberliegenden Netzebenenscharen erneut gebeugt wird, da ja der Glanzwinkel derselbe ist.

Durch diese wiederholte Beugung wird der Sekundärstrahl jedoch nicht der Detektion entzogen, da Beugungskegel immer sowohl im Rück- als auch im Durchstrahlbereich entstehen (s. Kap. 3.3.4.2). Da dieser wiederholt gebeugte Sekundärstrahl auch an der obersten Netzebenenschar des Probenpulvers nochmals gebeugt wird, kommt es nicht zu Linienverschiebungen, es entstehen scharfe Peaks. Diese Phänomene schließen die tieferen Probenschichten nicht von der

Detektion aus, da ja, wie oben dargelegt, auch die an tieferen Netzebenenscharen gebeugten Sekundärstrahlen zur Ausbildung des Diffraktogramms beitragen. Sonst wäre die Intensität des Diffraktogramms - bei gleichem Beugungsuntergrund - wesentlich geringer.

2. Probe aus Schichten verschiedener Substanzen

Bei Vorliegen einer Probe aus zwei Schichten verschiedener, kristalliner Substanzen (z.B. zu geringe Schichtdicke auf einem Metallprobenträger) werden die an den Netzebenen der tieferen Schicht gebeugten Sekundärstrahlen nur in Ausnahmefällen an den Netzebenen der oberen Substanzschicht gebeugt. Abgesehen von der Absorption bestehen keine Wechselwirkungen. Durch die Azentrizität der unteren Substanzschicht kommt es jedoch zu Peaklagenverschiebungen in Richtung kleinerer Beugungswinkel, wenn Peaks der unteren Substanz im Diffraktogramm auftreten.

3. Stochastische Mischung

Bei einer Probe, die eine stochastische Mischung zweier verschiedener, kristalliner Substanzen A und B darstellt (physikalische Pulvermischungen, teilweise um- oder rekristallisierte metastabile Pulver ...), kommt es zu einer Kombination beider Effekte: Betrachtet man zunächst eine homogene Probe geringer Schüttdichte, das heißt mit großen, lufterfüllten Hohlräumen, so sind die Beugungsvorgänge dieselben wie unter 1. Auch Ausfüllen dieser Hohlräume mit einer amorphen Pulversubstanz ändert an diesen Beugungsvorgängen nichts. Durch die erhöhte Absorption ergibt sich lediglich generelle Intensitätsabnahme und eventuell Erhöhung des Beugungsuntergrunds durch nicht kohärente Streuung des Röntgenstrahls in der amorphen Substanz. Auch nach Ausfüllen

dieser Hohlräume mit einer kristallinen Substanz bleiben die Beugungsvorgänge dieselben. Es kommt also zum Nebeneinander beider Einzeldiffraktogramme. Peaklagenverschiebungen treten nicht auf, da sich ja in allen Schichten Partikeln beider Substanzen befinden. Die Durchführung qualitativer Analysen ist ohne weiteres möglich, ebenso quantitative Analysen (wie oben gezeigt, spielt die Mikroabsorption für niedermolekulare organische Stoffe innerhalb der erlaubten Korngröße keine Rolle). Bei quantitativen Analysen muß jedoch auf eventuell auftretende Peaküberlagerungen geachtet werden.

Betrachtet man nun Einzelpartikeln, deren Oberflächen kristallographisch umgewandelt sind (z.B. infolge adsorbierter Flüssigkeitsfilme, thermischer oder mechanischer Belastung usw.), wird man auch hier die Diffraktogramme beider kristalliner Phasen erhalten. Selbst Peaklagenverschiebungen sind in diesem Fall nicht zu erwarten, da bei einer Partikelgröße von maximal 10 µm die Oberflächenschicht äußerst dünn ist und somit keine erkennbare Peakverschiebung hervorrufen kann.

11. BESCHREIBUNG DER BEUGUNGSVERSUCHE

Röntgengenerator: Kristalloflex 4

Goniometer: Horizontalgoniometer 176 471

Zählrohr: Szintillationszählrohr C71249-A58-A19

Auswertung: Meßgerät C72300-A40-A2, Fa. Siemens, Karlsruhe

Schreiber: Linienschreiber PM 8222, Fa. Philips, Kassel

Verwendete Strahlung: CuK_{α} ,monochromatisiert durch Ni-Filter

Beschleunigungsspannung: 28 kV Röhrenstrom: 22 mA

Divergenzblende: 1,0 mm Zählrohrblende: 0,2 mm

Zählrate: $4 \cdot 10^3$ cps Zeitkonstante: 1 s

Abtastgeschwindigkeit: 1^{o} (2ϑ)/min

Winkelbereich 10 - 36^{o} (2ϑ)

Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt

12. GLOSSAR

Amorph

Feststoffe sind amorph, wenn die Anordnung ihrer Moleküle wie in Gasen oder Flüssigkeiten zufällig ist und nicht - wie in Kristallen - einer bestimmten Ordnung gehorcht.

Basisvektoren

Die Basisvektoren $\vec{a}$, $\vec{b}$, $\vec{c}$ eines Kristallgitters sind die Vektoren, die die Elementarzelle des Gitters aufspannen. Ihre eingeschlossenen Winkel entsprechen den Achsenwinkeln, ihre Beträge den Einheitsabständen a, b, c (s. Kap. 3.3.4.1).

Beugungsmaximum, syn. Braggreflex, Interferenzpeak, Röntgenreflex

Für die Maxima abgebeugter Röntgenstrahlung existiert eine Vielzahl von Synonyma (s. Kap. 3.3.4.2).

Beugungswinkel, syn. Braggwinkel, Glanzwinkel

Zur Bezeichnung der Winkellagen der Beugungsmaxima existieren ebenfalls mehrere Synonyma (s. Kap. 3.3.4.2).

Eindringtiefe (maximale, auswertbare)

Die Eindringtiefe des Primärstrahls in die Probe ist die Probenschichtdicke, die der Primärstrahl bis zur Absorption durchdringt. Da der Primärstrahl immer unter einem Winkel $< 90^0$ auf die Probe trifft, ist die Eindringtiefe geringer als die Strecke, die der Primärstrahl tatsächlich in der Probe zurücklegt.
Die auswertbare Eindringtiefe ist diejenige Probenschichtdicke, deren kristallographischer Zustand im Diffraktogramm wiedergegeben wird (s. Kap. 9).

Elementarzelle

Kleinste dreidimensionale Einheit des Kristallgitters. Die Elementarzelle enthält alle Gitterkonstanten; durch Aneinanderreihung unendlich vieler Elementarzellen in allen Raumrichtungen entsteht das Kristallgitter.

Gitterkonstanten

Die Konstanten des Kristallgitters sind die Einheitsabstände a, b, c, d.h. die kürzesten, sich periodisch wiederholenden Abstände zwischen den Gitterpunkten entlang den Achsen des Kristallgitters, und die Winkel α, β, γ zwischen den Achsen des Kristallgitters (s. Kap. 3.3.4.1).

Halo

Mit "Halo" bezeichnet man das Diffraktogramm eines amorphen Stoffes. Es handelt sich dabei um nicht kohärent gestreute Röntgenstrahlung, also praktisch um eine sehr starke Zunahme des Beugungsuntergrunds, die jedoch für verschiedene Winkel unterschiedlich stark ist, so daß sich eine Beugungslinie mit einem schwachen, sehr breiten Maximum ausbilden kann.

Halbwertsbreite

Die Halbwertsbreite eines Peaks dient neben der absoluten Intensität zur Intensitätsbestimmung. Es ist die Breite des Peaks auf halber Höhe der maximalen Intenstät. Je kleiner die Halbwertsbreite ist, desto intensiver ist der Peak.
Unter "integraler Halbwertsbreite" versteht man die Breite eines Rechtecks, dessen Länge gleich der Maximalintensität und dessen Fläche gleich der Fläche des Peaks ist (s. Kap. 4.2.1).

Kohärent

"Zusammenhängend". Man spricht von kohärenter Strahlung bei Strahlung gleicher Wellenlänge. Von kohärenter Streuung spricht man, wenn die gestreute Strahlung diesselbe Wellenlänge hat wie die Primärstrahlung, d.h. also, wenn gestreute und Primärstrahlung kohärent sind.

Ein kohärentes Kristallgitter ist ein Kristallgitter, in dem an jedem Ort diesselbe Gitterordnung und -orientierung gilt, d.h. also, wenn keine großflächigen Störungen wie Versetzungen oder Gitterverdrehungen vorliegen.

Kristallin

Nahezu jeder Feststoff ist kristallin. Im Gegensatz zu Flüssigkeiten und Gasen sowie amorphen Stoffen ist die Lage der einzelnen Atome oder Moleküle streng geordnet. Es bildet sich eine gitterförmige Anordnung geringer freier Enthalpie.

Kristallit

Kleine und kleinste Einkristalle. Ein Kristallit ist immer monokristallin, d.h. ein kohärentes Gitter hoher Ordnung. Auch monokristalline Bereiche in polykristallinen Kristallen werden oft als Kristallite bezeichnet (s. Kap. 4.2.1).

Linearer Schwächungskoeffizient, syn. linearer Absorptionskoeffizient

Der lineare Schwächungskoeffizient μ (Abk.: LSK) gibt die Absorptionskraft einer Substanz wieder. Er ist eine von der Wellenlänge der eingesetzten Strahlung und der Dichte des Absorbens abhängige Materialkonstante (s. Kap. 3.3.1).

Massenschwächungskoeffizient

Den Massenschwächungskoeffizienten μ/ρ (Abk.: MSK) erhält man durch Division des linearen Schwächungskoeffizienten durch die Dichte des Absorbens. Man erhält so eine vom physikalischen und chemischen Zustand des Absorbens unabhängige Materialkonstante. Der MSK verhält sich in Gemischen und Verbindungen additiv und dient zur Bestimmung des linearen Schwächungskoeffizienten von Substanzgemischen und chemischen Verbindungen (s. Kap. 3.3.1).

Memory-Effekt

In Schmelzen und Lösungen sind in Abhängigkeit von der Zeit noch Reststrukturen des ursprünglichen Kristallgitters vorhanden, die bei der Rekristallisation als Kristallisationskeime wirken. Die entstehende Modifikation ist dieselbe wie die Ausgangsmodifikation, auch wenn aus thermodynamischen Gründen eventuell eine andere Modifikation entstehen sollte (s. Kap. 6.1).

Mikroabsorption

Von Mikroabsorption spricht man, wenn bereits in den einzelnen Pulverpartikeln eine Röntgenabsorption auftritt. Dieser Effekt ist abhängig von der Teilchengröße und den Absorptionskoeffizienten der Partikeln und ist bei quantitativen Mischungsanalysen zu beachten (s. Kap. 4.3.1).

Mosaikkristall

Ein Kristall kann aus mehreren kohärenten Bereichen (Kristallite) verschiedener Orientierung bestehen. Man spricht dann von einem polykristallinen Mosaikkristall (s. Kap. 4.2.1).

Netzebene

Eine Netzebene ist eine Ebene beliebiger Orientierung im Kristallgitter. Sie ist netzförmig mit Gitterpunkten besetzt. Die Besetzungsdichte ist abhängig vom Kristallgitter und von der Orientierung der Ebene.

Jede Netzebene ist Teil einer Schar paralleler, gleichwertiger (d.h. gleich dicht besetzter) Ebenen, einer "Netzebenenschar". Der Abstand der Netzebenen zueinander, der "Netzebenenabstand d" ist konstant (s. Kap. 3.3.4.2).

Ordnungsgrad, syn. Kristallinitätsgrad, Kristallinitätsindex

Der Ordnungsgrad (Abk.: KI) gibt das Ausmaß der Ordnung, bzw. Fehlordnung kristalliner Gefüge an. Bei polymeren Stoffen gibt er den Anteil kristalliner neben amorpher Substanz an, bei niedermolekularen Stoffen zeigt er die Störung der Gitterordnung (z.B. Gitterverzerrung oder -abbruch). Einem hochkristallinen Stoff entspricht definitonsgemäß ein KI von 1 oder 100%; einem amorphen Stoff ein KI von 0 (s. Kap. 2.1, 3.6.1).

Primärteilchen

Die Größe der Primärteilchen spielt bei Röntgenbeugungsanalysen eine bedeutende Rolle (s. Kap. 4.2.1). Unter Primärteilchen versteht man hierbei die kleinsten vorhandenen Pulverpartikeln. Dies können einzelne Kristalle, Agglomerate oder Aggregate kleinerer Teilchen sein.

(Röntgen-)Diffraktogramm, syn. Röntgenspektrum

Gesamtheit der unter verschiedenen Winkeln entstehenden Maxima abgebeugter Röntgenstrahlung.

Röntgenbeugung, syn. Röntgendiffraktometrie (XRD)

Beugung von Röntgenstrahlen an einem Kristallgitter. Ähnlich der Beugung von Licht an einem Strichgitter treten unter bestimmten Winkeln Interferenzmaxima abgebeugter Strahlung auf.

Röntgenfluoreszenzanalyse (XRF)

Die von einer Substanz nach Anregung (z.B. mit Elektronenstrahlen) emittierte charakteristische Röntgenstrahlung ermöglicht eine qualitative Substanzanalyse.

Röntgenstrukturanalyse

Aus dem Muster der Maxima abgebeugter Röntgenstrahlung können Rückschlüsse auf das Kristallgitter getroffen werden.

Step-Scanning

Spezielle Aufnahmetechnik bei Zählrohrverfahren. Hierbei laufen Zählrohr und Probe nicht mit konstanter Geschwindigkeit um den Primärstrahl um, sondern bewegen sich schrittweise. Gemessen wird im Zeitintervall zwischen den Schritten (s. Kap. 3.5.2).

Teilchengröße

Unter Teilchengröße versteht man die Größe der diskreten Pulverpartikeln (Primärteilchen). Agglomerieren mehrere Teilchen zu einem größeren Teilchen, so ist die Teilchengröße die Größe des Agglomerats.

Textur

Von Textur spricht man, wenn die Orientierung von Pulverpartikeln im Pulverbett nicht mehr statistisch ist, sondern eine bevorzugte Richtung hat (s. Kap. 4.2.4).

13. LITERATURVERZEICHNIS

1) Hüttenrauch R., Pharmazie 30, 751 (1975)

2) Haleblian J.K., J. Pharm. Sci. 64, 1269 (1975)

3) Bouché R. und M. Draquet-Brughmans, J. Pharm. Belg. 32, 23 (1977)

4) Burger A., Acta Pharm. Technol. Suppl. 7, 107 (1979)

5) Burger A., Acta Pharm. Technol. 28, 1 (1982)

6) Thoma K. und P. Serno, Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 2162 (1984)

7) Hüttenrauch R., Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 55 (1978)

8) Black D. und E. Lovering, J. Pharm. Pharmacol. 29, 684 (1977)

9) Nakai Y., E. Fukuoka, S. Nakajima und M. Morita,
Chem. Pharm. Bull. 30, 1811 (1982)

10) Morita M. und S. Hirota, Chem. Pharm. Bull. 30, 3288 (1982)

11) Nakai Y., E. Fukuoka, S. Nakajima und J. Hasegawa,
Chem. Pharm. Bull. 25, 96 (1977)

12) Mullins J.D. und T.J. Macek, J. Pharm. Sci. 49, 245 (1960)

13) Bleimüller G. und E. Nürnberg, Pharm. Ztg. 124, 285 (1979)

14) Junginger H. und C. Führer, Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1273 (1976)

15) Klug H.P. und L.E. Alexander "X-Ray-Diffraction Procedures",
2nd ed., John Wiley & Son Inc., New York 1974

16) Gerd Bleimüller, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1980

17) Schenk D., Acta Pharm. Technol., 25, 241 (1979)

18) Steurer E. und F. Katheder, Kolloid Ztg. 114, 78 (1949)

19) Hüttenrauch R. und I. Keiner, Pharmazie 31, 183 (1976)

20) Low B.W. und F.M. Richards, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1660 (1952)

21) Wulff P. und A. Heigl, Ztg. Phys. Chem. A 153, 187 (1931)

22) Burger A., Pharm. Unserer Zeit 11, 177 (1982)

23) Giron-Forest D., Pharm. Ind. 46, 851 (1984)

24) Bernd Dölle, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1981

25) Voege H., Pharm. Ind. 35, 78 (1973)

26) Junginger H., Pharm. Ind. 38, 461 (1976)

27) Kuhnert-Brandstätter M. und F. Bachleitner-Hoffmann,
Arch. Pharm. 304, 580 (1971)

28) Nürnberg E., Pharm. Ind. 38, 74 (1976)

29) Kala H. und J. Traue, Acta Pharm. Technol. 29, 29 (1983)

30) Lippold B.C., R. Lütschg und E. Ullmann, Pharm. Ind. 40, 647 (1978)

31) Nürnberg E. und B. Dölle, Acta Pharm. Technol. 29, 1 (1983)

32) Bloch D., M. El Egakey und P. Speiser,
Acta Pharm. Technol. 28, 177 (1982)

33) The United States Pharmacopeia XXI 1985

34) Krischner H. "Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse",
Vieweg, Braunschweig 1974

35) Meyer K. "Physikalisch-chemische Kristallographie",
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1977

36) Brandenberger E. und W. Epprecht "Röntgenographische Chemie",
Verlag Birkhäuser, Basel 1960

37) Kleber W. "Einführung in die Kristallographie",
VEB Verlag Technik, Berlin 1983

38) Wölfel E.R., Appl. Cryst. 16, 341 (1983)

39) Int. Tables for X-Ray Crystallography, Vol. III
The Kynoch Press, Birmingham 1962

40) Brentano J.M.C., Proc. Phys. Soc. 47, 932 (1935)

41) Kratky O., Angew. Chem. 72, 467 (1960)

42) Wolfgang Pohler, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1983

43) Joachim Goede, Dissertation Braunschweig 1983

44) Krimm S. und A. Tobolski, J. Polym. Sci. 7, 57 (1951)

45) Hermans P.H. und A. Weidinger, J. Appl. Phys. 19, 491 (1948)

46) Dorothea Prütting, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1982

47) Jayme G. und H. Knolle, Papier 18, 249 (1964)

48) Soltys J., Z. Lisowski und J. Knapczyk,
Acta Pharm. Technol. 30, 174 (1984)

49) Mignot J. und D. Rondot, Acta Crystallogr. 29, 460 (1976)

50) Black D. und E. Lovering, J. Pharm. Pharmacol. 30, 380 (1978)

51) Kaneniwa N., K. Imagawa, und M. Otsuka,
Chem. Pharm. Bull. 33, 802 (1985)

52) Takai T., K. Takayama, N. Nambu und T. Nagai,
Chem. Pharm. Bull. 32, 1936 (1984)

53) Morita M., S. Hirota und K. Kataoka,
Chem. Pharm. Bull. 33, 795 (1985)

54) Kochendörfer A., Ztg. Krist. 105, 393 (1944)

55) Ruland W., Acta Crystallogr. 14, 1180 (1961)

56) Frömming K.H., K. Heyer und R. Hosemann,
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 2276 (1981)

57) Alexander L., H.P. Klug und E. Kummer,
J. Appl. Phys. 19, 742 (1948)

58) Shell J., J. Pharm. Sci. 52, 100 (1963)

59) Dafler J.R., J. Amer. Oil Chem. Soc. 54, 249 (1977)

60) Brindley G.W., Philos. Mag. 36, 347 (1945)

61) McCreery G.C., J. Amer. Ceram. Soc. 32, 141 (1949)

62) Nakai Y., E. Fukuoka und S. Nakajima,
Chem. Pharm. Bull. 25, 3340 (1977)

63) Sawayanagi Y., N. Nambu und T. Nagai,
Chem. Pharm. Bull. 30, 4464 (1982)

64) Graf E., C. Beyer und O. Abdallah,
Acta Pharm. Technol. 28, 225 (1982)

65) McGinity J., P. Maincent und H. Steinfink,
J. Pharm. Sci. 73, 1441 (1984)

66) Fahr F., H. Kala, P. Pollandt, U. Wenzel und F. Masthoff,
Pharmazie 40, 408 (1985)

67) Jerslev B. und U. Lund, Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 9, 61 (1981)

68) Führer C., Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 129 (1978)

69) A.B. Ayyüce, Dissertation Braunschweig 1985

70) Watanabe A., Y. Yamaoka und K. Takada,
Chem. Pharm. Bull. 30, 2958 (1982)

71) Tawashi R., Science 160, 76 (1968),
Tawashi R., J. Pharm. Pharmacol. 21, 702 (1969),
Summers M.P., J.E. Carless und R.P. Enever,
J. Pharm. Pharmacol. 22, 615 (1970),
Borka L., Sci. Pharm. 41, 341 (1973)

72) Pfeiffer R.R., J. Pharm. Pharmacol. 23, 75 (1973),
Mitchell A.G., B.C. Milaire, D.J. Saville und
R.V. Griffiths, J. Pharm. Pharmacol. 23, 535 (1971),
Schwartzman G., J. Pharm. Pharmacol. 24, 170 (1972),
Agafonov V. und N.Leonidov, Khim. Farm. Zh. 12. 127 (1978)

73) Bauer K. und H. Voege, Pharm. Ind. 34, 960 (1972)

74) Glasby J. und K.Ridgway, J. Pharm. Pharmacol. 20, 945 (1968)

75) Nakai Y., E. Fukuoka und H. Nakagawa, Yakugaku Zasshi 98, 23 (1978)

76) Sundani Nurono Soewandhi, Dissertation Braunschweig 1983

14. LEBENSLAUF

30. Mai 1958	geboren in Stuttgart
18. 4. 1965 - 20. 7. 1968	Grundschule in Ostfildern
9. 10. 1968 - 27. 5. 1977	Otto-Hahn-Gymnasium in Ostfildern
26. 5. 1977	Abitur
1. 7. 1977 - 30. 9. 1978	Grundwehrdienst
16. 10. 1978 - 7. 4. 1982	Pharmazie-Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
4. 9. 1980	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
7. 4. 1982	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1. 5. 1982 - 31. 10. 1982	Pharmazie-Praktikum in der Riegelhof-Apotheke in Ostfildern
11. 5. 1983	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
7. 6. 1983	Approbation als Apotheker
im November 1982	Beginn der Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. E. Graf
März 1983 - Mai 1984	Wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmazeutischen Institut
seit Juni 1984	Wissenschaftlicher Angestellter am Pharmazeutischen Institut

Meine akademischen Lehrer neben Herrn Professor Dr. E. Graf waren die Herren Professoren und Dozenten:

A.W. Alfermann, H.P.I. Ammon, H. Auterhoff, C. Beyer, O. Brösamle, K.-A. Kovar, E. Lindner, E. Mechler, W. Nakel, E. Reinhard, H.J. Roth, H. Schilcher, J.E. Schultz, E. Verspohl.